

# NEW ANTIVIRALLY ACTIVE VALINE-CONTAINING PSEUDOPEPTIDE

Patent number: JP7089988

Publication date: 1995-04-04

Inventor: DEITAA HEBIHI; TOOMASUUYOAHIMU SHIYURUTSUE; YURUGEN REEFUSHIYUREGAA; YUTSUTA HANZEN; RAINAA NOIMAN; GERUTO SHIYUTORAISURE; ARUNORUTO PESENSU

Applicant: BAYER AG

Classification:

- international: C07K5/068; A61K38/00; C07K5/09

- european:

Application number: JP19940240861 19940909

Priority number(s): DE19934331135 19930914

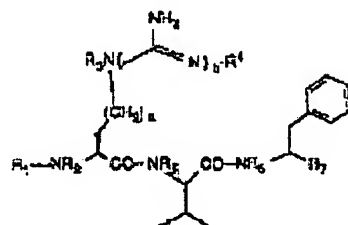
Also published as:

EP0646598 (A1)  
US5633231 (A1)  
DE4331135 (A1)

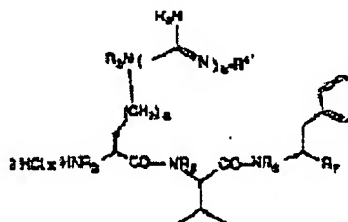
Abstract not available for JP7089988

Abstract of correspondent: **US5633231**

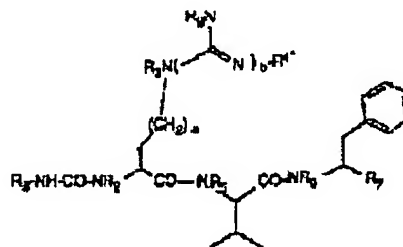
The present invention relates to valine-containing, substituted pseudopeptides of the general formula (I) (I) in which the substituents have the meaning given in the description, to processes for their preparation, and to their use as anti-viral agents, in particular against cytomegaloviruses.



I



II



III

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-89988

(43) 公開日 平成7年(1995)4月4日

(51) Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 K 5/068		8318-4H		
A 6 1 K 38/00	ADY			
C 0 7 K 5/09		8318-4H		
			A 6 1 K 37/ 02	ADY
審査請求 未請求 請求項の数 3 F D (全 63 頁)				

(21) 出願番号 特願平6-240861

(22) 出願日 平成6年(1994)9月9日

(31) 優先権主張番号 P 4 3 3 1 1 3 5 . 0

(32) 優先日 1993年9月14日

(33) 優先権主張国 ドイツ (DE)

(71) 出願人 390023607

バイエル・アクチエンゲゼルシャフト

BAYER AKTIENGESELLS  
CHAFTドイツ連邦共和国デー51368 レーフエル  
クーゼン (番地なし)

(72) 発明者 デイター・ヘビヒ

ドイツ42115ブツベルタール・クルマツハ  
ーシュトラッセ82

(72) 発明者 トーマス・ヨアヒム・シユルツェ

ドイツ51065ケルン・ヤコブ・ペーメーシ  
ユトラッセ11

(74) 代理人 弁理士 小田島 平吉

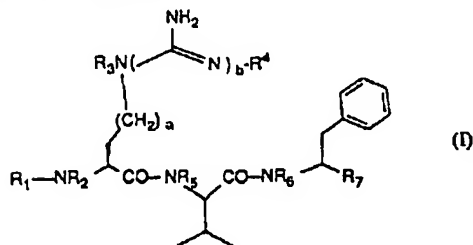
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗ウイルス活性を示す新規なバリン含有疑似ペプチド類

(57) 【要約】 (修正有)

【目的】 抗ウイルス活性を示す新規なバリン含有疑似  
ペプチド類を提供する。

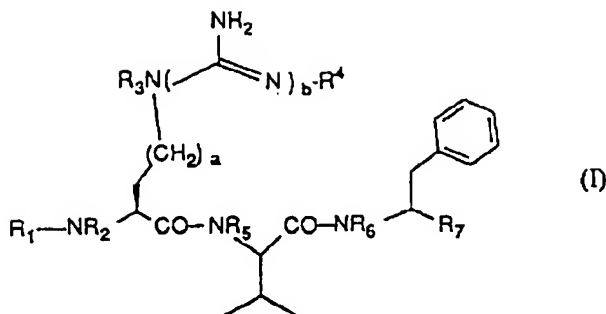
【構成】 一般式 (I)



【例えば、(2S)-[N $\alpha$ -(*t*-ブトキシカルボニル)-N $\epsilon$ -(4-メチルフェニルスルホニル)-S-アルギニル-(S)-N-メチル-バリン] アミノ-S-フェニルプロパン-1-オール】で表されるバリン含有置換疑似ペプチド類、それらの製造方法、並びに特にサイトメガロウイルス類に対する抗ウイルス剤としてのそれらの使用。

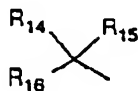
【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式 (I)



〔式中、aは、数2または3を表し、bは、数0または1を表し、R<sup>1</sup>は、水素を表すか、或はアミノ保護基を表すか、或は式R<sup>8</sup>-NR<sup>9</sup>-CO-、R<sup>10</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CO-、R<sup>11</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-O-COで表される基を表すか、或は式-SO<sub>2</sub>-R<sup>12</sup>で表される基を表し、ここで、R<sup>8</sup>は、3から6個の炭素原子を有するシクロアルキルを表すか、或は任意にヒドロキシル、4個以下の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝アルコキシ、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、または3から6個の炭素原子を有するシクロアルキルでか、またはそれ自身がカルボキシル、シアノ、ヒドロキシル、ハロゲン、5個以下の炭素原子を有するパーハロゲノアルキルでか、または各場合共6個の以下の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝アシル、アルコキシまたはアルコキシカルボニルで同一もしくは異なる様式により2回以下置換されていてもよい6から10個の炭素原子を有するアリールで、置換されていてもよい18個以下の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝アルキルを表すか、或はアルキルは任意に式-CO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>で表される基で置換されていてもよく、ここで、R<sup>13</sup>は、水素を表すか、或は任意にフェニルで置換されていてもよい各場合共8個以下の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝アルキルまたはアルケニルを表し、或はR<sup>8</sup>は、任意にカルボキシル、アミノ、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、5個以下の炭素原子を有するパーハロゲノアルキルでか、またはそれ自身が6個以下の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝アルコキシで置換されている各場合共6個の以下の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝アシル、アルコキシ、ビニルアルコキシカルボニルまたはアルコキシカルボニルで同一もしくは異なる様式により3回以下置換されていてもよい6から10個の炭素原子を有するアリールを表すか、或は式

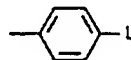
【化2】



で表されるアミノ酸基を表し、ここで、R<sup>14</sup>およびR<sup>15</sup>は、同一もしくは異なり、水素またはメチルを表すか、

或はR<sup>14</sup>およびR<sup>15</sup>は、一緒になって、5員もしくは6員の飽和炭素環状環を形成しているか、或はR<sup>14</sup>は、水素またはメチルを表し、そしてR<sup>15</sup>は、3から8個の炭素原子を有するシクロアルキル、または6から10個の炭素原子を有するアリール、または水素を表すか、或は8個以下の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝アルキルを表し、ここで、このアルキルは、任意にメチルチオ、ヒドロキシル、メルカプトまたはグアニジルでか、或は式-NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>またはR<sup>19</sup>-OC-で表される基で置換されていてもよく、ここで、R<sup>17</sup>およびR<sup>18</sup>は、互いに独立して、水素、8個以下の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝アルキル、またはフェニルを表し、そしてR<sup>19</sup>は、ヒドロキシル、ベンジルオキシ、6個以下の炭素原子を有するアルコキシ、または上に挙げた基-NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>を表し、R<sup>16</sup>は、任意にヒドロキシルでか、または6個以下の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝アルコキシで置換されていてもよい8個以下の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝アルキルを表すか、或はカルボキシル、アリルオキシカルボニル、8個以下の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝アルコキシカルボニル、またはベンジルオキシカルボニルを表し、或は、このアルキルは、任意に、3から8個の炭素原子を有するシクロアルキルでか、或はそれ自身がヒドロキシル、ハロゲン、ニトロ、8個以下の炭素原子を有するアルコキシでか、または基-NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>で置換されていてもよい6から10個の炭素原子を有するアリールで、置換されていてもよく、ここで、R<sup>17</sup>およびR<sup>18</sup>は、上述した意味を有し、或は、このアルキルは、任意に、相当する-NH-官能が任意に6個以下の炭素原子を有するアルキルでか或はアミノ保護基で保護されていてもよい5員から6員の窒素含有複素環またはインドリルで置換されていてもよく、或は、R<sup>8</sup>は、式

【化3】



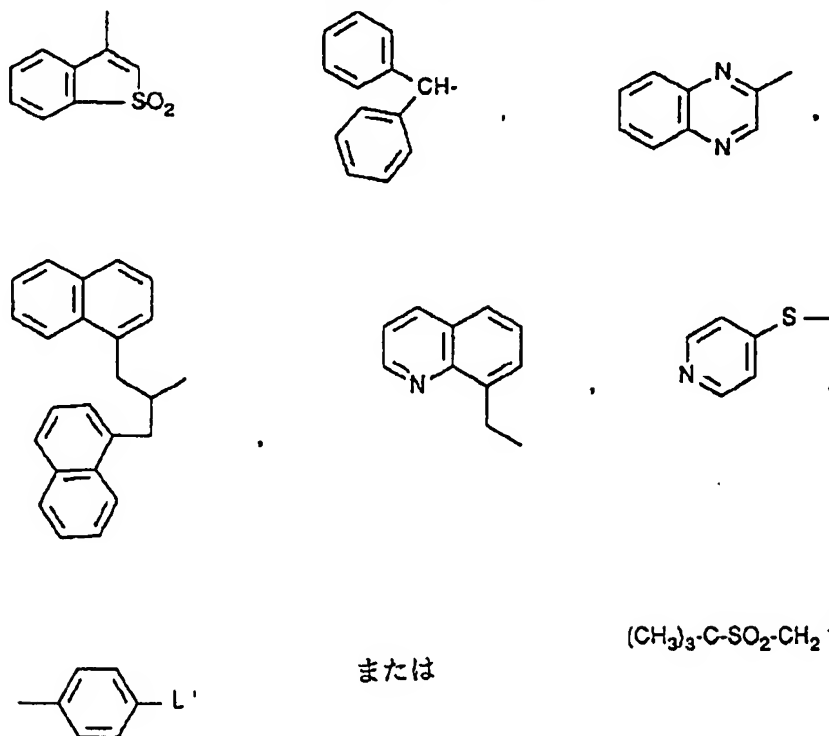
で表される基を表し、ここで、Lは、フェニルまたはビリジンを表し、R<sup>9</sup>は、水素、6個以下の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝アルキル、またはアミノ保護基を

3

表し、 $R^{10}$ は、8個以下の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝アルキルを表すか、或は各場合共6から10個の炭素原子を有するアリールオキシまたはアリールを表すか、或はインドリル、キノリル、キノキサリニル、イソキノリルを表すか、或は環がカルボキシル、シアノ、ヒドロキシル、ハロゲン、アミノ、ニトロ、メチルアミノ、5個以下の炭素原子を有するパーハロゲノアルキルでか、または各場合共6個以下の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝アルキル、アシル、アルコキシまたはアル\*

4

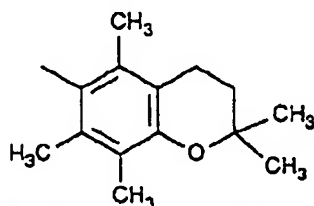
\*コキシカルボニルで同一もしくは異なる様式により3回以下置換されていてもよいS、NまたはOを含む群からのヘテロ原子を3個以下有する5員から7員の飽和もしくは不飽和複素環を表すか、或は、アリールはまた任意に、それ自身がフェニルで置換されていてもよいS、NまたはOを含む群からのヘテロ原子を3個以下有する5員から7員の飽和もしくは不飽和複素環で置換されていてもよく、或は、 $R^{10}$ は、式【化4】



または

で表される基を表し、ここで、 $L'$ は、上述したLの意味を有しており、そして後者と同じか或は異なっており、 $R^{20}$ は、フェニルまたはナフチルを表し、cは、数0、1、2または3を表し、dは、数0、1、2または3を表し、 $R^{11}$ は、上述した $R^{10}$ の意味を有しており、そして後者と同じか或は異なっており、 $R^{12}$ は、任意にメチルまたはメトキシで同一もしくは異なる様式により4回以下置換されていてもよいメチル、フェニルまたはナフチルを表すか、或は式

【化5】



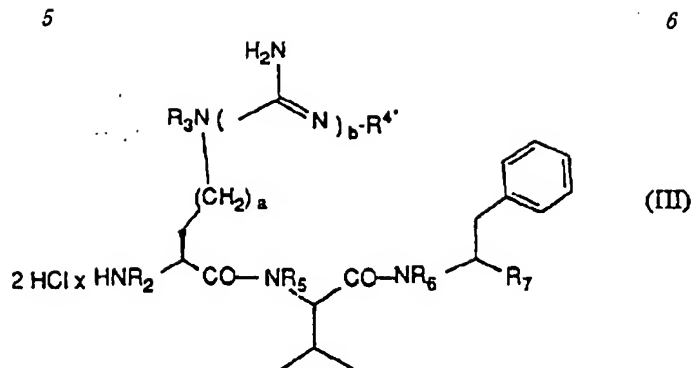
で表される基を表し、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ および $R^6$ は、同一もしくは異なり、水素、4個以下の炭素原子を有する直

40

鎖もしくは分枝アルキルを表すか、或はアミノ保護基を表し、 $R^4$ は、水素、ニトロ、アミノ保護基、または式 $-SO_2R^{21}$ で表される基を表し、ここで、 $R^{21}$ は、上述した $R^{12}$ の意味を有しており、そして後者と同じか或は異なっており、 $R^7$ は、ホルミルまたはカルボキシルを表すか、或は8個以下の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝アルコキシカルボニルを表すか、或は式 $-CH_2-OR^{22}$ または $-CH(OR^{23})_2$ で表される基を表し、ここで、 $R^{22}$ および $R^{23}$ は、同一もしくは異なり、水素、6個以下の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝アルキル、またはヒドロキシル保護基を表すが、但し、aが数2を表す場合、bは数1を表しそして $R^6$ は水素を表し、 $R^1$ が、式 $R^8-NH-CO-$ で表される基を表さなくてもよいことを条件とする]で表されるバリン含有置換疑似ペプチド類およびそれらの塩類。

【請求項2】 請求項1記載の一般式(I)で表される化合物の製造方法において、一般式(III)

【化6】

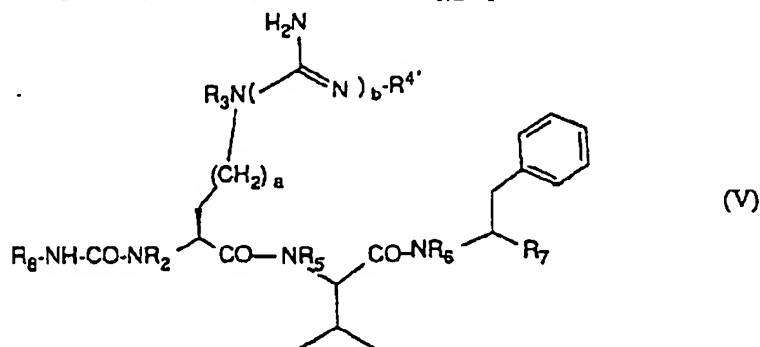


〔式中、a、b、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、請求項1で挙げた意味を有し、そしてR<sup>4'</sup>は、請求項1で挙げたR<sup>4</sup>の意味を有するが、水素を表さない〕で表される化合物を、〔A〕R<sup>1</sup>が式R<sup>8</sup>-NR<sup>9</sup>-CO-で表される基を表す場合、最初に、一般式 (IV)



〔式中、R<sup>8</sup>は、請求項1で挙げた意味を有する〕で表される化合物と、不活性溶媒中、塩基の存在下で反応させることにより、一般式 (V)

〔化7〕



〔式中、a、b、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は、請求項1で挙げた意味を有する〕で表される化合物に変化させるか、或は〔B〕R<sup>1</sup>≠R<sup>8</sup>-NH-CO※30



〔式中、R<sup>12</sup>は、請求項1で挙げた意味を有し、Vは、上に挙げた基R<sup>10</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>またはR<sup>11</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>-O-の意味の範囲を包含しており、そしてWおよびXは、同一もしくは異なり、ヒドロキシルを表すか、或は典型的なカルボン酸活性化基、例えば塩素などを表す〕で表される化合物と、不活性有機溶媒中、塩基および助剤の存在下で反応させ、そして、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>およびR<sup>9</sup>≠Hの場合、この後任意に、通常方法に従うアルキル化を行い、そして、R<sup>7</sup>=CH<sub>2</sub>-OHの場合、一般式 (V) (R<sup>7</sup>=COOCH<sub>3</sub>) で表される化合物を、通常方法に従って、好適にはナトリウムボロハイドライドと反応させ、そしてR<sup>7</sup>=CHOの場合、一般式 (V) で表される化合物に、ヒドロキシメチル化合物 (R<sup>7</sup>=CH<sub>2</sub>-OH) から出発した酸化を受けさせ、基R<sup>4'</sup>に応じて、例えばフッ化水素酸またはトリフルオロ酢酸と反応させてR<sup>4</sup>=Hにし、そしてアミノ保護基 (R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4'</sup>、R<sup>6</sup>およびR<sup>6</sup>) の場合、ペプチド化学に通常の方法に従ってこれを除去し、そして酸類の場合、これらのエステル加水分解を行う、ことを

※-の場合、ペプチド化学に通常の方法に従い、一般式 (III) で表される化合物を、一般式 (VI) または (VII)

特徴とする方法。

〔請求項3〕 請求項1の化合物を1種以上含んでいる薬剤。

〔発明の詳細な説明〕

〔0001〕 本発明は、抗ウイルス活性を示す新規なバリン含有疑似ペプチド類 (pseudopeptides)、それらの製造方法、並びに特にサイトメガロウイルス類に対する抗ウイルス剤としてのそれらの使用に関する。

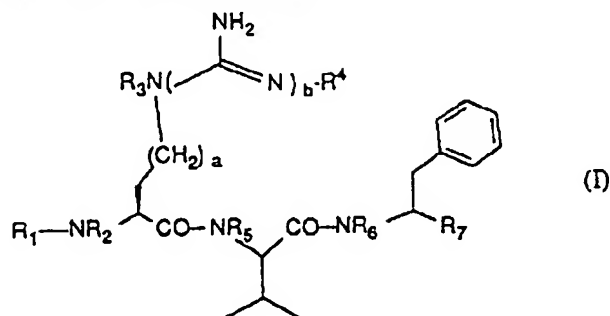
〔0002〕 出版物であるJ. Antibiot. 44, 1019 (1991) およびFEBS Letters 3, 253 (1993)、並びに特許出願WO 92/22570の中に、HIVプロテアーゼおよびヒコルナウイルスプロテアーゼの阻害剤であるペプチドアルデヒド類が記述されている。更に、セリンプロテアーゼ類の阻害剤であるペプチドアルデヒド類が記述されている [米国特許第5 153 176号；ヨーロッパ特許出願公開第5 16 877号]。

〔0003〕 種々のヌクレオシドおよびヌクレオチド類

7

似物、アントラキノン誘導体、コバルト錯体、マクロライド類およびアシルペプチド類（ヨーロッパ特許出願公開第488 041号）は、抗サイトメガロウイルス活性を示すことが知られている種類の化合物である。

【0004】本発明は、ここに、抗ウイルス活性を示す\*



【0006】〔式中、aは、数2または3を表し、bは、数0または1を表し、R<sup>1</sup>は、水素を表すか、或はアミノ保護基を表すか、或は式R<sup>8</sup>-NR<sup>9</sup>-CO-、R<sup>10</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CO-、R<sup>11</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-O-COで表される基を表すか、或は式-SO<sub>2</sub>-R<sup>12</sup>で表される基を表し、ここで、R<sup>8</sup>は、3から6個の炭素原子を有するシクロアルキルを表すか、或は任意にヒドロキシル、4個以下の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝アルコキシ、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、または3から6個の炭素原子を有するシクロアルキルでか、またはそれ自身がカルボキシル、シアノ、ヒドロキシル、ハロゲン、5個以下の炭素原子を有するパーハロゲノアルキルでか、または各場合共6個以下の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝アシル、アルコキシまたはアルコキシカルボニルで同一もしくは異なる様式により2回以下置換されていてもよい6から10個の炭素原子を有するアリールで、置換されていてもよい18個以下の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝アルキルを表すか、或はアルキルは任意に式-CO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>で表される基で置換されていてもよく、ここで、R<sup>13</sup>は、水素を表すか、或は任意にフェニルで置換されていてもよい各場合共8個以下の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝アルキルまたはアルケニルを表し、或はR<sup>9</sup>は、任意にカルボキシル、アミノ、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、5個以下の炭素原子を有するパーハロゲノアルキルでか、またはそれ自身が6個以下の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝アルコキシで置換されている各場合共6個以下の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝アシル、アルコキシ、ビニルアルコキシカルボニルまたはアルコキシカルボニルで同一もしくは異なる様式により3回以下置換されていてもよい6から10個の炭素原子を有するアリールを表すか、或は式

【0007】

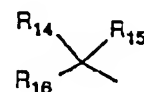
〔化9〕

8

\*新規なバリン含有置換疑似ペプチド類に関係しており、これらは、一般式（I）

【0005】

〔化8〕



【0008】で表されるアミノ酸基を表し、ここで、R<sup>14</sup>およびR<sup>15</sup>は、同一もしくは異なり、水素またはメチルを表すか、或はR<sup>14</sup>およびR<sup>15</sup>は、一緒になって、5員もしくは6員の飽和炭素環状環を形成しているか、或はR<sup>14</sup>は、水素またはメチルを表し、そしてR<sup>16</sup>は、3から8個の炭素原子を有するシクロアルキル、または6から10個の炭素原子を有するアリール、または水素を表すか、或は8個以下の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝アルキルを表し、ここで、このアルキルは、任意にメチルチオ、ヒドロキシル、メルカプトまたはグアニジルでか、或は式-NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>またはR<sup>19</sup>-O-C-で表される基で置換されていてもよく、ここで、R<sup>17</sup>およびR<sup>18</sup>は、互いに独立して、水素、8個以下の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝アルキル、またはフェニルを表し、そしてR<sup>19</sup>は、ヒドロキシル、ベンジルオキシ、6個以下の炭素原子を有するアルコキシ、または上に挙げた基-NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>を表し、R<sup>16</sup>は、任意にヒドロキシルでか、または6個以下の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝アルコキシで置換されていてもよい8個以下の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝アルキルを表すか、或はカルボキシル、アリルオキシカルボニル、8個以下の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝アルコキシカルボニル、またはベンジルオキシカルボニルを表し、或は、このアルキルは、任意に、3から8個の炭素原子を有するシクロアルキルでか、或はそれ自身がヒドロキシル、ハロゲン、ニトロ、8個以下の炭素原子を有するアルコキシでか、または基-NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>で置換されていてもよい6から10個の炭素原子を有するアリールで、置換されていてもよく、ここで、R<sup>17</sup>およびR<sup>18</sup>は、上述した意味を有し、或は、このアルキルは、任意に、相当する-NH-官能が任意に6個以下の炭素原子を有するアルキルでか或はアミノ保護基で保護されていてもよい5員か

9

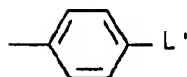
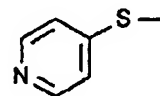
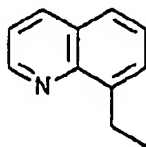
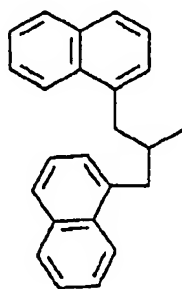
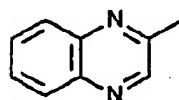
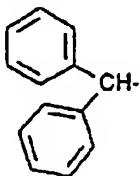
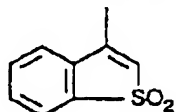
ら6員の窒素含有複素環またはインドリルで置換されていてもよく、或は、 $R^8$ は、式

【0009】

【化10】



【0010】で表される基を表し、ここで、 $L$ は、フェニルまたはピリジルを表し、 $R^9$ は、水素、6個以下の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝アルキル、またはアミノ保護基を表し、 $R^{10}$ は、8個以下の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝アルキルを表すか、或は各場合共6から10個の炭素原子を有するアリールオキシまたはアリールを表すか、或はインドリル、キノリル、キノキサリニル、イソキノリルを表すか、或は環がカルボキシ \*

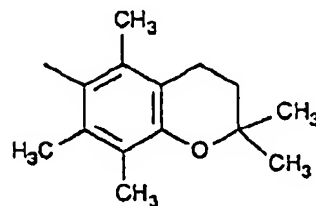
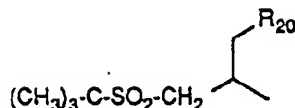


または

【0012】で表される基を表し、ここで、 $L'$ は、上述した $L$ の意味を有しており、そして後者と同じか或は異なっており、 $R^{20}$ は、フェニルまたはナフチルを表し、 $c$ は、数0、1、2または3を表し、 $d$ は、数0、1、2または3を表し、 $R^{11}$ は、上述した $R^{10}$ の意味を有しており、そして後者と同じか或は異なっており、 $R^{12}$ は、任意にメチルまたはメトキシで同一もしくは異なる様式により4回以下置換されていてもよいメチル、フェニルまたはナフチルを表すか、或は式

【0013】

【化12】



【0014】で表される基を表し、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ および $R^6$ は、同一もしくは異なり、水素、4個以下の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝アルキルを表すか、或はアミノ保護基を表し、 $R^4$ は、水素、ニトロ、アミノ保護基、または式 $-SO_2R^{21}$ で表される基を表し、ここで、 $R^{21}$ は、上述した $R^{12}$ の意味を有しており、そして後者と同じか或は異なっており、 $R^7$ は、ホルミルまたはカルボキシルを表すか、或は8個以下の炭素原子を有

する直鎖もしくは分枝アルコキシカルボニルを表すか、或は式 $-CH_2-OR^{22}$ または $-CH(OR^{23})_2$ で表される基を表し、ここで、 $R^{22}$ および $R^{23}$ は、同一もしくは異なり、水素、6個以下の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝アルキル、またはヒドロキシル保護基を表すが、但し、 $a$ が数2を表す場合、 $b$ は数1を表しそして $R^6$ は水素を表し、 $R^1$ が、式 $R^8-NH-CO-$ で表される基を表さなくてもよいことを条件とする]で表されるもの、およびそれらの塩類である。

【0015】本発明に従う一般式(I)で表される化合物はまたそれらの塩類の形態でも存在し得る。本明細書では一般的様式で有機および無機の塩基または酸類との塩類が挙げられ得る。

【0016】付加させ得る酸類には、好適には水素化ハロゲン酸類、例えばフッ化水素酸、塩酸および臭化水素酸、特にフッ化水素酸および塩酸、加うるに、磷酸、硝酸、硫酸、単官能および二官能のカルボン酸およびヒドロキシカルボン酸類、例えば酢酸、マレイン酸、マロン酸、しゅう酸、グルコン酸、こはく酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、サリチル酸、ソルビン酸および乳酸など、並びにスルホン酸類、例えばp-トルエンスルホン酸、1,5-ナフタレンジスルホン酸または樟脳スルホン酸などが含まれる。

【0017】同様に、生理学的に無害な塩類は、遊離カルボキシ基を有する本発明に従う化合物の金属またはアンモニウム塩類であってもよい。特に好適なものは、例えばナトリウム、カリウム、マグネシウムまたはカルシウム塩など、並びにアンモニアまたは有機アミン類、例えばエチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、ジメチルアミノエタノール、アルギニン、リジンまたはエチレンジアミンなどから誘導されるアンモニウム塩類である。

【0018】上述した定義の範囲内において、ヒドロキシル保護基は、一般に、 $t$ -ブトキシジフェニルシリル、トリメチルシリル、トリエチルシリル、トリイソプロピルシリル、 $t$ -ブチルジメチルシリル、 $t$ -ブチルジフェニルシリル、トリフェニルシリル、トリメチルシリルエトキシカルボニル、ベンジル、ベンジルオキシカルボニル、2-ニトロベンジル、4-ニトロベンジル、2-ニトロベンジルオキシカルボニル、4-ニトロベンジルオキシカルボニル、 $t$ -ブチルオキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、4-メトキシベンジル、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、ホルミル、アセチル、トリクロロアセチル、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル、2,4-ジメトキシベンジル、2,4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、メチルチオメチル、メトキシエトキシメチル、[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル、2-(メチルチオメトキシ)エトキシカルボニル、ベンゾイル、4-メチ

ルベンゾイル、4-ニトロベンゾイル、4-フルオロベンゾイル、4-クロロベンゾイルまたは4-メトキシベンゾイルを含む群からの保護基を表す。アセチル、ベンゾイル、ベンジルまたはメチルベンジルが好適である。

【0019】本発明の範囲内において、アミノ保護基は、ペプチド化学で通常に用いられるアミノ保護基である。

【0020】これらには、好適にはベンジルオキシカルボニル、3,4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、3,5-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、2,4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、4-ニトロベンジルオキシカルボニル、2-ニトロベンジルオキシカルボニル、2-ニトロ-4,5-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、 $t$ -ブトキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、ビニルオキシカルボニル、2-ニトロベンジルオキシカルボニル、3,4,5-トリメトキシベンジルオキシカルボニル、シクロヘキシルオキシカルボニル、1,1-ジメチルエトキシカルボニル、アダマンチルカルボニル、フタロイル、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル、2,2,2-トリクロロ- $t$ -ブトキシカルボニル、メンチルオキシカルボニル、フェノキシカルボニル、4-ニトロフェノキシカルボニル、フルオレニル-9-メトキシカルボニル、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル、2-クロロアセチル、2-ブロモアセチル、2,2,2-トリフルオロアセチル、2,2,2-トリクロロアセチル、ベンゾイル、4-クロロベンゾイル、4-ブロモベンゾイル、4-ニトロベンゾイル、フタルイミド、イソバレロイル、またはベンジルオキシメチレン、4-ニトロベンジル、2,4-ジニトロベンジルまたは4-ニトロフェニルが含まれる。

【0021】一般に、複素環は、ヘテロ原子として酸素、硫黄および/または窒素原子を3個以下含んでいてもよい5員から7員、好適には5員から6員の飽和もしくは不飽和環を表す。1個の酸素原子、1個の硫黄原子および/または3個以下の窒素原子を有する5員および6員環が好適である。下記のものが特に好適であるとして挙げられる：ピロリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル、イソキサゾリル、ピロリジニル、ピベリジニル、ピペラジニル、テトラゾリルまたはモルホリニル。

【0022】本発明に従う一般式(I)で表される化合物は、一般式(II)

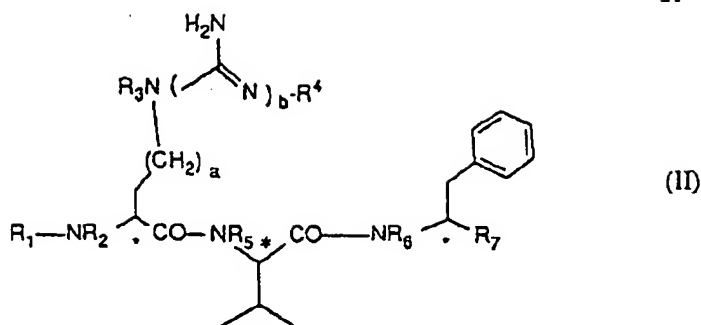
【0023】

【化13】



13

14



【0024】で表される化合物として、少なくとも3個の不斉炭素原子(\*)を示している。これらは、互いに独立して、D形態またはL形態およびR配置またはS配置として存在し得る。本発明は、光学対掌体、並びに異性体混合物またはラセミ体を包含している。

【0025】本発明に従う一般式(I)で表される化合物は、立体異性体形態、例えば互いに像と鏡像として関係している(エナンチオマー類)または関係していない(ジアステレオマー類)としてか、或はジアステレオマー混合物として存在し得る。本発明は、対掌体、ラセミ形態、ジアステレオマー混合物および純粋な異性体に関係している。ラセミ形態は、ジアステレオマー混合物と同様、公知様式で分離されて、立体異性体的に均一な構成成分を生じ得る。

【0026】立体異性体的に均一な化合物への分離は、例えば、ジアステレオマーのエステル類およびアミド類をクロマトグラフィーでラセミ体分離させるか、或は光学活性を示す相上で行われる。ジアステレオマー塩の晶析を行うことも可能である。

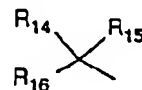
【0027】aが、数2または3を表し、bが、数0または1を表し、R<sup>1</sup>が、水素、t-ブトキシカルボニル(Boc)、ベンジルオキシカルボニル(Z)または9-フルオレニルメトキシカルボニル(Fmoc)を表すか、或は式R<sup>8</sup>-NR<sup>9</sup>-CO-、R<sup>10</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CO-、R<sup>11</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-O-COで表される基を表すか、或は式-SO<sub>2</sub>-R<sup>12</sup>で表される基を表し、ここで、R<sup>8</sup>が、シクロペンチルまたはシクロヘキシルを表すか、或は任意にヒドロキシル、メトキシ、フッ素、塩素、臭素、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シクロペンチルまたはシクロヘキシルでか、またはそれ自身がカルボキシル、シアノ、ヒドロキシル、フッ素、塩素、臭素、4個以下の炭素原子を有するパーハロゲノアルキルでか、または各場合共4個以下の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝アシル、アルコキシまたはアルコキシカルボニルで同一もしくは異なる様式により2回以下置換されていてもよいフェニルで、置換されていてもよい6個以下の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝アルキルを表すか、或はアルキルは任意に式-CO-R<sup>13</sup>で表される基で置換されていてもよく、ここで、R<sup>13</sup>が、水素を表すか、或は任意にフェニルで置換され

20

てもよい各場合共6個以下の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝アルキルまたはアルケニルを表し、或はR<sup>9</sup>が、任意にカルボキシル、アミノ、フッ素、塩素、臭素、ヒドロキシル、シアノ、4個以下の炭素原子を有するパーハロゲノアルキルでか、またはそれ自身が6個以下の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝アルコキシで置換されている各場合共5個以下の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝アシル、アルコキシ、ビニルアルコキシカルボニルまたはアルコキシカルボニルで、同一もしくは異なる様式により3回以下置換されていてもよいフェニルまたはナフチルを表すか、或は式

【0028】

【化14】



30

【0029】で表されるアミノ酸基を表し、ここで、R<sup>14</sup>およびR<sup>15</sup>が、同一もしくは異なり、水素またはメチルを表すか、或はR<sup>14</sup>およびR<sup>15</sup>が、一緒になって、シクロペンチルまたはシクロヘキシル環を形成しているか、或はR<sup>14</sup>が、水素またはメチルを表し、そしてR<sup>16</sup>が、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、フェニルまたは水素を表すか、或は6個以下の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝アルキルを表し、ここで、このアルキルは、任意にメチルチオ、ヒドロキシル、メルカプトまたはグアニジルでか、或は式-NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>またはR<sup>19</sup>-O-C-で表される基で置換されていてもよく、ここで、R<sup>17</sup>およびR<sup>18</sup>が、互いに独立して、水素、6個以下の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝アルキル、またはフェニルを表し、そしてR<sup>19</sup>が、ヒドロキシル、ベンジルオキシ、6個以下の炭素原子を有するアルコキシ、または上に挙げた基-NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>を表し、或は、このアルキルは、任意に、シクロプロピル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルでか、或はそれ自身がヒドロキシル、フッ素、塩素、臭素、ニトロ、8個以下の炭素原子を有するアルコキシでか、または基-NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>で置換されていてもよいフェニルで、置換されていてもよく、ここで、R<sup>17</sup>およびR<sup>18</sup>が、上述した意味を有し、或は、このアルキルは、任意に、相当する-NH-官能が任意に6個以下の炭素原子を有するアルキルで

40

50

15

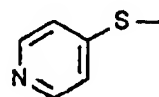
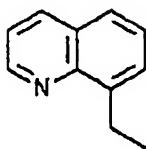
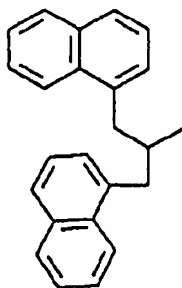
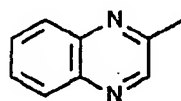
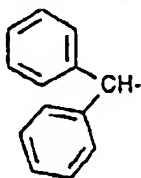
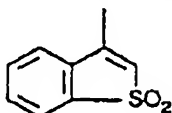
か或はアミノ保護基で保護されていてもよいイミダゾリルまたはインドリルで置換されていてもよく、 $R^{10}$ が、任意にヒドロキシルでか、または4個以下の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝アルコキシで置換されていてもよい6個以下の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝アルキルを表すか、或はカルボキシル、アリルオキシカルボニル、6個以下の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝アルコキシカルボニル、またはベンジルオキシカルボニルを表し、或は $R^9$ が、式

【0030】

【化15】



【0031】で表される基を表し、ここで、Lが、フェニルまたはピリジルを表し、 $R^9$ が、水素、4個以下の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝アルキル、 $t$ -ブトキシカルボニル (Boc) またはベンジルオキシカルボニル

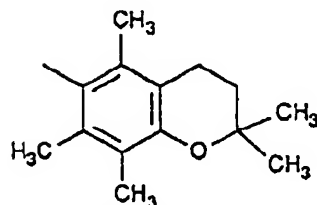
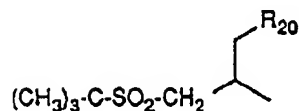


または

【0033】で表される基を表し、ここで、 $L'$ が、上述したLの意味を有しており、そして後者と同じか或は異なっており、 $R^{20}$ が、フェニルまたはナフチルを表し、cが、数0、1、2または3を表し、dが、数0、1または2を表し、 $R^{11}$ が、上述した $R^{10}$ の意味を有しており、そして後者と同じか或は異なっており、 $R^{12}$ が、任意にメチルまたはメトキシで同一もしくは異なる様式により4回以下置換されていてもよいメチルまたはフェニルを表すか、或は式

【0034】

【化17】



【0035】で表される基を表し、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^6$ および $R^6$ が、同一もしくは異なり、Boc、水素、メチル、エチル、ベンジルオキシカルボニルまたは $t$ -ブチルを表し、 $R^4$ が、水素、ニトロ、ベンジルオキシカルボニルまたは $t$ -ブトキシカルボニルを表すか、或は式

50

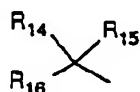
17

—SO<sub>2</sub>R<sup>21</sup>で表される基を表し、ここで、R<sup>21</sup>が、上述したR<sup>12</sup>の意味を有しており、そして後者と同じか或は異なっており、R<sup>7</sup>が、ホルミルまたはカルボキシルを表すか、或は6個以下の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝アルコキシカルボニルを表すか、或は式—CH<sub>2</sub>—OR<sup>22</sup>または—CH(OR<sup>23</sup>)<sub>2</sub>で表される基を表し、ここで、R<sup>22</sup>およびR<sup>23</sup>が、同一もしくは異なり、水素、4個以下の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝アルキル、アセチルまたはベンジルを表すが、但し、aが数2を表す場合、bが数1を表しそしてR<sup>5</sup>が水素を表し、R<sup>1</sup>が、式R<sup>8</sup>—NH—CO—で表される基を表さなくてもよいことを条件とする、一般式(1)で表される化合物およびそれらの塩類が好適である。

【0036】aが、数2または3を表し、bが、数0または1を表し、R<sup>1</sup>が、水素、t-ブトキシカルボニル(Boc)またはベンジルオキシカルボニル(Z)を表すか、或は式R<sup>8</sup>—NR<sup>9</sup>—CO—、R<sup>10</sup>—(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>—CO—、R<sup>11</sup>—(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>—O—COで表される基を表すか、或は式—SO<sub>2</sub>—R<sup>12</sup>で表される基を表し、ここで、R<sup>8</sup>が、シクロペンチルまたはシクロヘキシルを表すか、或は任意にヒドロキシル、メトキシ、フッ素、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シクロヘキシルまたはフェニルで置換されていてもよい14個以下の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝アルキルを表し、ここで、これは任意に式—CO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>で表される基で置換されていてもよく、ここで、R<sup>13</sup>が、水素を表すか、或は各場合共4個以下の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝アルキルまたはアルケニル、またはベンジルを表し、或は、R<sup>9</sup>が、任意にカルボキシル、フッ素、ヒドロキシル、シアノ、トリフルオロメチルまたはアミノで

【0037】

【化18】



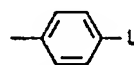
【0038】で表されるアミノ酸基を表し、ここで、R<sup>14</sup>およびR<sup>15</sup>が、同一もしくは異なり、水素またはメチルを表すか、或はR<sup>14</sup>およびR<sup>15</sup>が、一緒になって、シクロペンチルまたはシクロヘキシル環を形成しているか、或はR<sup>14</sup>が、水素またはメチルを表し、そしてR<sup>15</sup>が、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、フェニルまたは水素を表すか、或は6個以下の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝アルキルを表し、こ

18

で、このアルキルは、任意にメチルチオ、ヒドロキシル、メルカプトまたはグアニジルで、或は式—NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>またはR<sup>19</sup>—OC—で表される基で置換されていてもよく、ここで、R<sup>17</sup>およびR<sup>18</sup>が、互いに独立して、水素、6個以下の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝アルキル、またはフェニルを表し、そしてR<sup>19</sup>が、ヒドロキシル、ベンジルオキシ、4個以下の炭素原子を有するアルコキシ、または上に挙げた基—NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>を表し、或は、このアルキルは、任意に、シクロプロピル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルで、或はそれ自身がヒドロキシル、フッ素、塩素、臭素、ニトロ、6個以下の炭素原子を有するアルコキシで、または基—NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>で置換されていてもよいフェニルで、置換されていてもよく、ここで、R<sup>17</sup>およびR<sup>18</sup>が、上述した意味を有し、或は、このアルキルは、任意に、相当する—NH—官能が任意に4個以下の炭素原子を有するアルキル、t-ブトキシカルボニルまたはベンジルオキシカルボニルで保護されていてもよいイミダゾリルまたはインドリルで置換されていてもよく、R<sup>16</sup>が、任意にヒドロキシルで、または3個以下の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝アルコキシで置換されていてもよい4個以下の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝アルキルを表すか、或はカルボキシル、アリルオキシカルボニル、4個以下の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝アルコキシカルボニル、またはベンジルオキシカルボニルを表し、或はR<sup>8</sup>が、式

【0039】

【化19】

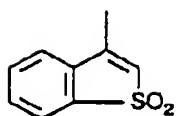


【0040】で表される基を表し、ここで、Lが、フェニルまたはビリジルを表し、R<sup>9</sup>が、水素、メチル、エチル、またはt-ブチルを表し、R<sup>10</sup>が、6個以下の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝アルキル、フェノキシ、フェニル、ナフチル、インドリル、キノリル、キノキサリニル、イソキノリル、ビリジル、ピラジニル、ピリミジル、トリアゾリルまたはイミダゾリルを表し、ここで、これらの環は、任意にニトロ、カルボキシル、シアノ、ヒドロキシル、フッ素、塩素、臭素、4個以下の炭素原子を有するパーハロゲンアルキルで、または各場合共4個以下の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝アルキル、アシル、アルコキシまたはアルコキシカルボニルで、同一もしくは異なる様式により3回以下置換されていてもよく、或は、フェニルが、任意にビリジルまたはトリアゾリルで置換されていてもよく、ここで、これらは今度はフェニルで置換されていてもよく、或は、R<sup>10</sup>が、式

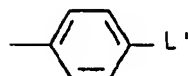
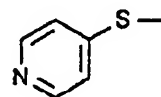
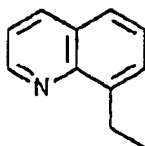
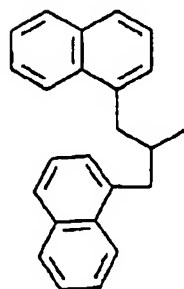
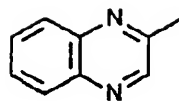
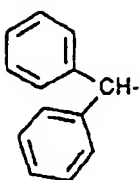
【0041】

【化20】

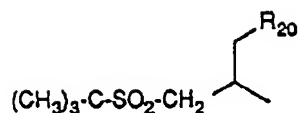
19



20



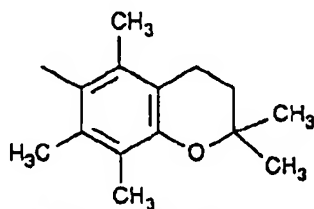
または



【0042】で表される基を表し、ここで、 $L'$  が、上述した $L$ の意味を有しており、そして後者と同じか或は異なっており、 $R^{20}$  が、フェニルまたはナフチルを表し、 $c$  が、数0、1、2または3を表し、 $d$  が、数0、1または2を表し、 $R^{11}$  が、上述した $R^{10}$ の意味を有しており、そして後者と同じか或は異なっており、 $R^{12}$  が、任意にメチルまたはメトキシで同一もしくは異なる様式により4回以下置換されていてもよいメチルまたはフェニルを表すか、或は式

【0043】

【化21】



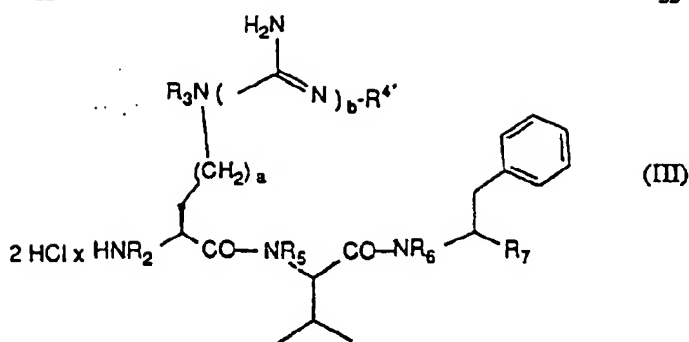
【0044】で表される基を表し、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ および $R^6$  が、同一もしくは異なり、 $Boc$ 、水素、メチル、エチル、ベンジルオキシカルボニルまたは $t$ -ブチ

ルを表し、 $R^4$  が、水素、ニトロ、ベンジルオキシカルボニルまたは $t$ -ブトキシカルボニルを表すか、或は式 $-SO_2R^{21}$ で表される基を表し、ここで、 $R^{21}$  が、上述した $R^{12}$ の意味を有しており、そして後者と同じか或は異なっており、 $R^7$  が、ホルミルまたはカルボキシルを表すか、或は4個以下の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝アルコキシカルボニルを表すか、或は式 $-CH_2-OR^{22}$ または $-CH(OR^{23})_2$ で表される基を表し、ここで、 $R^{22}$ および $R^{23}$  が、同一もしくは異なり、水素、3個以下の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝アルキル、またはベンジルを表すが、但し、 $a$  が数2を表す場合、 $b$  が数1を表しそして $R^5$  が水素を表し、 $R^1$  が、式 $R^8-NH-CO-$ で表される基を表さなくてもよいことを条件とする、一般式(I)で表される化合物およびそれらの塩類が特に好適である。

【0045】加うるに、本発明に従う一般式(I)で表される化合物の製造方法も見だし、この方法は、一般式(III)

【0046】

【化22】



【0047】〔式中、a、b、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、上述した意味を有し、そしてR<sup>4</sup>は、上述したR<sup>4</sup>の意味を有するが、水素を表さない〕で表される化合物を、〔A〕R<sup>1</sup>が式R<sup>8</sup>-NR<sup>9</sup>-CO-で表される基を表す場合、最初に、一般式（IV）

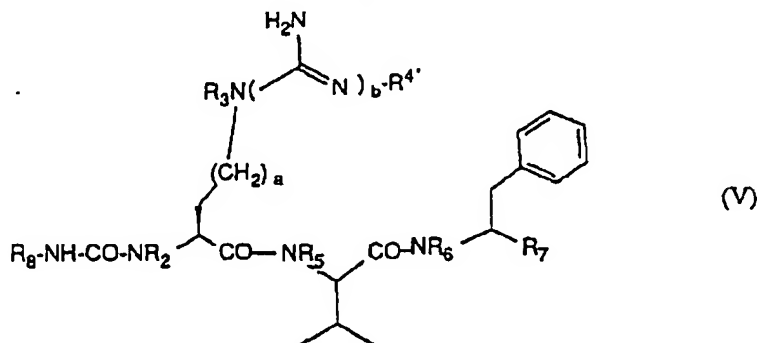
$$\text{R}^8 - \text{N} = \text{C} = \text{O}$$

(IV)

\*【式中、R<sup>3</sup>は、上述した意味を有する】で表される化合物と、不活性溶媒中、塩基の存在下で反応させることにより、一般式(V)

【0048】

【化 2 3】



【0049】【式中、 $a$ 、 $b$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  および  $R^8$  は、上述した意味を有する】で表される化合物に変化させるか、或は【B】 $R^1 \neq R^8 - NH - ※$

V-CO-W (VI) または

〔式中、 $R^{12}$ は、上述した意味を有し、 $V$ は、上に挙げた基 $R^{10}-(CH_2)_4$ 、または $R^{11}-(CH_2)_4-O-$ の意味の範囲を包含しており、そして $W$ および $X$ は、同一もしくは異なり、ヒドロキシルを表すか、或は典型的なカルボン酸活性化基、例えば塩素などを表す〕で表される化合物と、不活性有機溶媒中、塩基および助剤の存在下で反応させ、そして、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ および $R^9 \neq H$ の場合、この後任意に、通常方法に従うアルキル化を行い、そして、 $R^7=CH_2-OH$ の場合、一般式(V) ( $R^7=COOCH_3$ )で表される化合物を、通常方法に従って、好適にはナトリウムボロハイドライドと反応させ、そして $R^7=CHO$ の場合、一般式(V)で

※C Oーの場合、ペプチド化学に通常の方法に従い、一般式(ⅠⅠⅠ)で表される化合物を、一般式(ⅤⅠ)または(ⅤⅠⅠ)

$$-\text{SO}_2-\text{R}^{12} \quad (\text{VII})$$

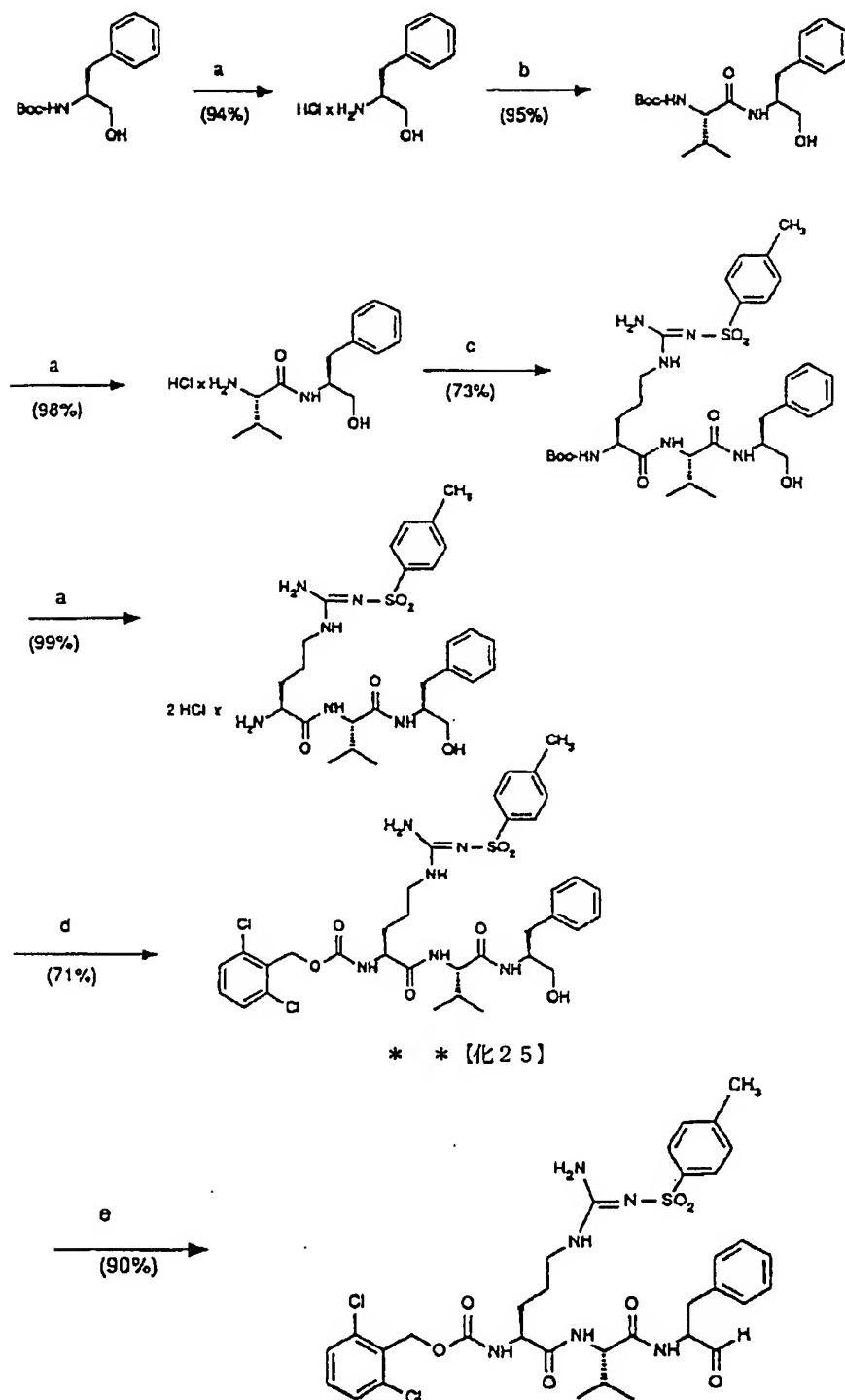
表される化合物に、ヒドロキシメチル化合物 ( $R^7 = C_6H_5 - OH$ ) から出発した酸化を受けさせ、基  $R^{4'}$  に応じて、例えばフッ化水素酸またはトリフルオロ酢酸と反応させて  $R^4 = H$  にし、そしてアミノ保護基 ( $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{4'}$ 、 $R^5$  および  $R^6$ ) の場合、ペプチド化学に通常の方法に従ってこれを除去し、そして酸類の場合、これらのエステル加水分解を行う、ことによって特徴付けられる。

【0050】本発明に従う方法は、例として、下記の図式（図式1-3）で示され得る：

【0051】

【化24】

図式1:



【0052】

\* \* 【化25】

【0053】試薬:

a) ジオキサン中4NのHCl; 室温で30分間。

【0054】b) Boc-Gly(t-Bu)-OH, HOBT, DCC, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; 室温で2時間。【0055】c) Boc-Arg(Tos)-OH, HOBt, DCC, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/DMF; 室温で1時間。【0056】d) 2,6-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>OCOCl, ジオキサン, 水, pH9-10, 室温で2時間。【0057】e) Pyr x SO<sub>3</sub>, NEt<sub>3</sub>, DMSO, 室温で1時間。

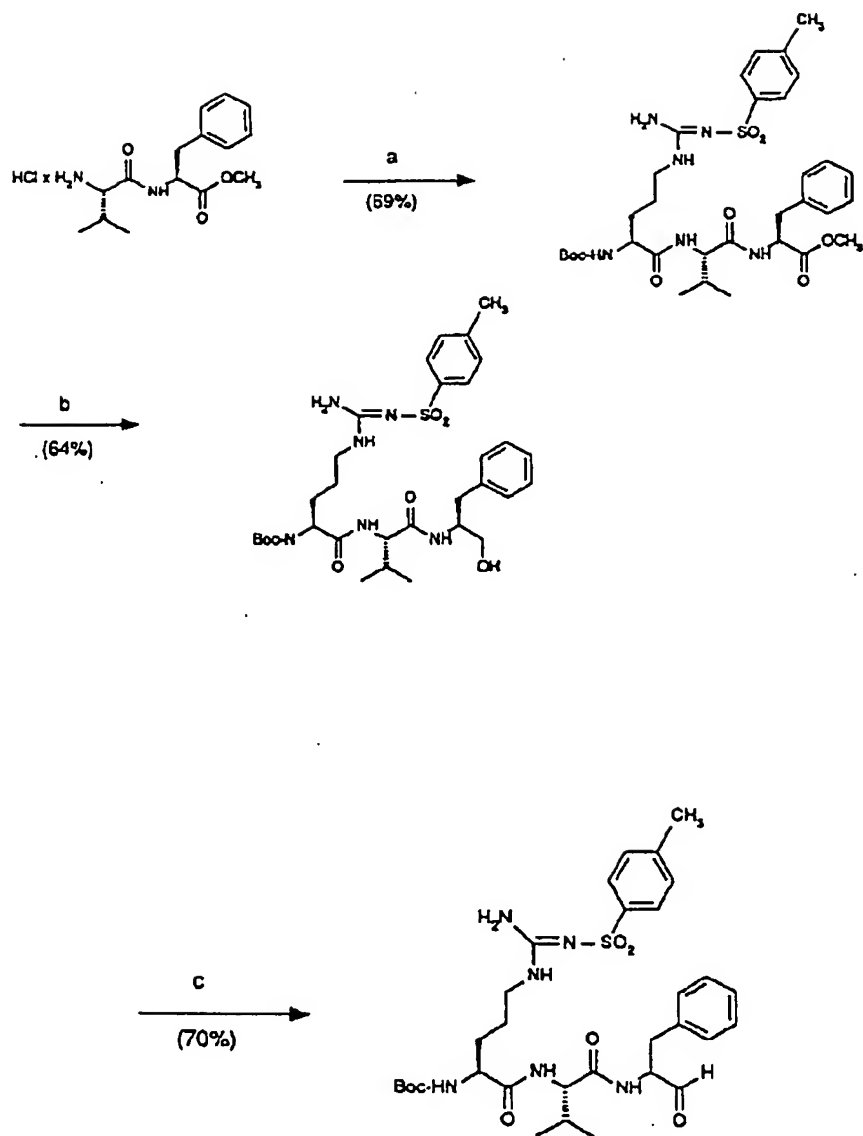
【0058】

【化26】

25

26

図式2:



【0059】試薬:

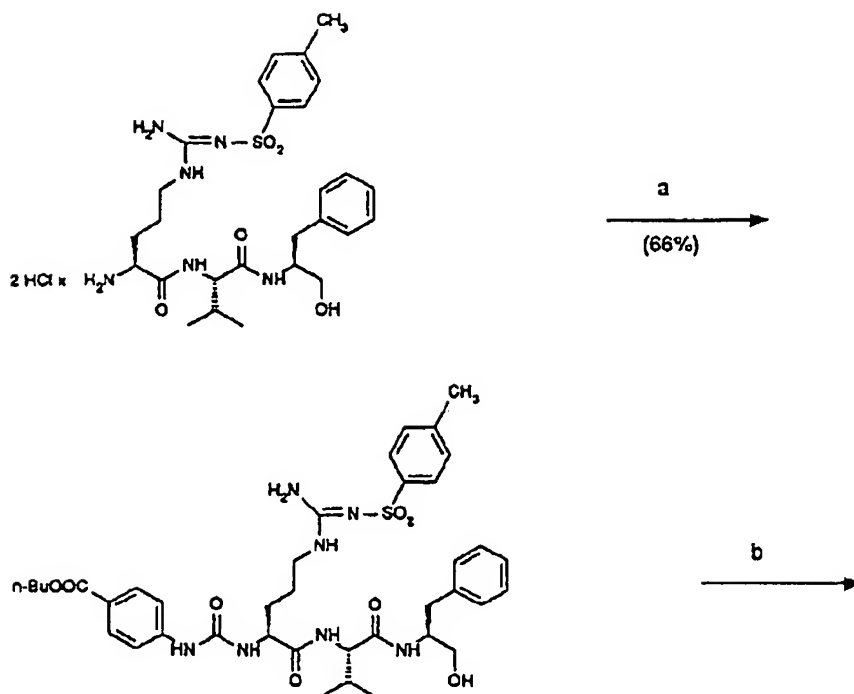
a) Boc-Arg (Tos) -OH, HOBT, DCC,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , DMF, 室温で1時間。【0060】b)  $\text{NaBH}_4$ , LiI, THF, MeOH, 40℃で5時間。【0061】c)  $\text{Pyr} \cdot \text{SO}_3$ ,  $\text{NEt}_3$ , DMSO, 室温で1時間。

【0062】

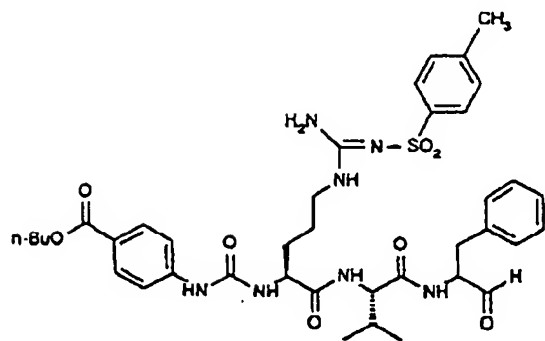
【化27】

40

図式3 ;



【0063】  
【化28】



【0064】試薬:

a)  $n\text{-BuOCO-C}_6\text{H}_4\text{-NCO}$ ,  $\text{NEt}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; 室温で30分間。

【0065】b)  $\text{PyrrxSO}_3$ ,  $\text{NEt}_3$ ,  $\text{DMSO}$ , 40 室温で1時間。

【0066】これらの反応条件下で変化しない通常の不活性溶媒が、全ての操作段階のための溶媒として用いられ得る。これらの溶媒には、好適には有機溶媒、例えばエーテル類、例えばジエチルエーテル、グリコールモノメチルエーテル、グリコールジメチルエーテル、ジオキサンまたはテトラヒドロフランなど、または炭化水素、例えばベンゼン、*p*-クレゾール、トルエン、キシレン、シクロヘキサンまたは石油溜分など、またはハロゲン炭化水素、例えば塩化メチレン、クロロホルムまたは

四塩化炭素など、またはジメチルスルホキサイド、ジメチルホルムアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミド、酢酸エチル、ピリジン、トリエチルアミンまたはピコリンなどが含まれる。同様に、任意にまた水と一緒に、上記溶媒の混合物を用いることも可能である。塩化メチレン、テトラヒドロフラン、ジオキサンおよびジオキサン/水が好適である。

【0067】適切な塩基は、有機アミン類であるトリアルキル ( $\text{C}_1\text{--C}_6$ ) アミン類、例えばトリエチルアミンなど、或は複素環類、例えばピリジン、メチルピペリジン、ピペリジンまたは*N*-メチルモルホリンなどである。トリエチルアミンおよび*N*-メチルモルホリンが好適である。

【0068】一般に、これらの塩基は各場合共一般式 (I I I)、(V I) および (V I I) で表される化合物1モルを基準にして0.1モルから5モル、好適には1モルから3モルの量で用いられる。

【0069】これらの反応は、大気圧下およびまた加圧もしくは減圧 (例えば0.5から3バール) 下で実施可能である。一般に、大気圧が用いられる。

【0070】これらの反応は、大気圧下0℃から100℃、好適には0℃から30℃の温度範囲で実施される。

【0071】本質的に知られている様式でこれらのアミノ保護基を除去する。

【0072】一般に、捕捉剤、好適には

-クレゾールの存在下でフッ化水素酸 (無水) を用いるか、或はフッ化水素酸ピリジニウム [Matsura 他, J. C.



S. Chem. Comm. (1976)、451参照]を用い、-10℃から+30℃、好適には0℃の温度範囲で、そのトシル基の除去を行う。

【0073】特にカルボキシル基が無水物として活性形態で存在している場合、それぞれのペプチド連成を行うための助剤物質として、塩基であってもよい縮合剤を好適に用いる。これに関連して、通常の縮合剤、例えばカルボジイミド類、例えばN, N'-ジエチルカルボジイミド、N, N'-ジプロピルカルボジイミド、N, N'-ジイソプロピルカルボジイミド、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミドおよびN-(3-ジメチルアミノイソプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩など、或はカルボニル化合物、例えばカルボニルジイミダゾールなど、或はイソキサゾリウム化合物、例えば2-エチル-5-フェニル-イソキサゾリウム-3-スルホネートまたは2-トープチル-5-メチル-イソキサゾリウム過塩酸塩など、或はアシルアミノ化合物、例えば2-エトキシ-1-エトキシカルボニル-1, 2-ジヒドロキノリンなど、或はプロピルホスホン酸無水物、またはクロロ燐酸イソブチルまたはビス-(2-オキソ-2-オキサゾリジニル)ホスホリクロライド、またはベンゾトリアゾリルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムのヘキサフルオロ燐酸塩、または1-ヒドロキシベンゾトリアゾールなど、並びに塩基として、アルカリ金属の炭酸塩、例えば炭酸ナトリウムまたはカリウム、または炭酸水素ナトリウムまたはカリウムなど、或は有機塩基、例えばトリアルキルアミン類、例えばトリエチルアミン、N-エチルモルホリン、N-メチルピペリジンまたはジイソプロピルエチルアミンなどが好適に用いられる。ジシクロヘキシルカルボジイミド、N-メチルモルホリンおよび1-ヒドロキシベンゾトリアゾールが特に好適である。

【0074】不活性溶媒の中に入れた通常の塩基を用いてエステルを処理することによる通常方法に従ってカルボン酸エステルの加水分解を行うが、最初に生じる塩を酸で処理することによって遊離カルボン酸に変換することも可能である。

【0075】この加水分解を行うための塩基として通常の有機塩基が適切に用いられ得る。これらの塩基には、好適にはアルカリ金属の水酸化物またはアルカリ土類金属の水酸化物、例えば水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化カリウムまたは水酸化バリウムなど、或はアルカリ金属の炭酸塩、例えば炭酸ナトリウムまたはカリウムまたは炭酸水素ナトリウムなど、或はアルカリ金属のアルコール、例えばナトリウムエタノレート、ナトリウムメタノレート、カリウムエタノレート、カリウムメタノレートまたはカリウムトープタノレートなどが含まれる。水酸化ナトリウムまたは水酸化リチウムが特に好適に用いられる。

【0076】この加水分解を行うための溶媒として、水

または加水分解に通常の有機溶媒が適切に用いられ得る。これらの溶媒には、好適にはアルコール類、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノールまたはブタノールなど、エーテル類、例えばテトラヒドロフランまたはジオキサンなど、或はジメチルホルムアミドまたはジメチルスルホキシドなどが含まれる。アルコール類、例えばメタノール、エタノール、プロパノールまたはイソプロパノールが特に好適に用いられる。同様に、上記溶媒の混合物を用いることも可能である。水/テトラヒドロフランが好適である。

【0077】一般に、この加水分解は、0℃から+100℃、好適には0℃から+40℃の温度範囲で実施される。

【0078】一般に、この加水分解は大気圧下で実施される。しかしながら、これを減圧または加圧(例えば0.5から5バール)下で実施することも可能である。

【0079】この加水分解の実施では、一般に、そのエステル1モルを基準にして1から3モル、好適には1から1.5モルの量で塩基または酸を用いる。特に好適には、これらの反応体をモル量で用いる。

【0080】この反応の実施では、第一段階で、本発明に従う化合物の塩が中間体として生じ、これを単離してもよい。これらの塩類を通常の無機酸で処理することにより、本発明に従う酸類を入手する。通常の無機酸には、好適には鉱酸、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、クエン酸または燐酸などが含まれる。これらのカルボン酸の製造では、これらの塩類を単離することなく、第二段階でその加水分解の塩基性反応混合物を酸性にするのが有利であることが確認された。次に、通常様式でこれらの酸類を単離することができる。

【0081】一般に、ラネーニッケル、パラジウム、動物性炭上のパラジウムまたは白金などの如き触媒を用いて水中または不活性有機溶媒中、例えばアルコール類、エーテル類またはハロゲン炭化水素またはそれらの混合物の中で水素を用いて還元を実施するか、或は任意に触媒存在下の不活性溶媒の中に入れた水素化合物またはボラン類を用いて還元を実施することができる。

【0082】好適には、錯体であるボロハイドライド類または水素化アルミニウムなどの如き水素物を用いてこの還元を実施する。これに関連して、ナトリウムボロハイドライド、水素化リチウムアルミニウムまたはナトリウムシアノボロハイドライドが特に好適に用いられる。

【0083】これに関連して、これらの反応条件下で変化しない全ての不活性有機溶媒が溶媒として用いるに適切である。これらには、好適にはアルコール類、例えばメタノール、エタノール、プロパノールまたはイソプロパノールなど、或はエーテル類、例えばジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、グリコールジメチルエーテルまたはジエチレングリコールジメチルエーテルなど、或はアミド類、例えばヘキサメチル燐酸トリ

31

アミドまたはジメチルホルムアミドなど、或は酢酸が含まれる。同様に上記溶媒の混合物を用いることも可能である。メタノールおよびテトラヒドロフランが好適である。

【0084】この還元触媒としてまたヨウ化カリウムまたはリチウム、好適にはヨウ化リチウムが用いられる。

【0085】一般に、この触媒は各場合共その還元を行うべきエステル1モルを基準にして0.1モルから5モル、好適には1モルから3モルの量で用いられる。

【0086】この反応は、大気圧下、減圧または加圧（例えば0.5から5バール）下で実施され得る。一般に大気圧を用いる。

【0087】一般に、この還元は、0℃から+60℃、好適には+10℃から+40℃の温度範囲で実施される。

【0088】一般に、酸化剤、例えば過マンガン酸カリウム、臭素、ジョーンズ（Jones）試薬、重クロム酸ピリジニウム、クロロクロム酸ピリジニウムまたはピリジンと三酸化硫黄の錯体などを用いるか、或は次亜塩素酸ナトリウムと2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-1-オキシド（TEMPO）【Org. Synth. 69, 212（1990）】またはオクザリクロライド【例えばR. E. Ireland他, J. Org. Chem. 50, 2199（1985）に従うSwern酸化（ClCOCOC1/DMSO/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/NEt<sub>3</sub>）】を用い、上に挙げた塩基の1つを存在させ、上述した溶媒の1つの中でアルコール基を酸化して相当するアルデヒド類を生じさせる。好適には、トリエチルアミンの存在下、ジメチルスルホキシドの中に入れたピリジンと三酸化硫黄の錯体を用いて、この酸化を行う。

【0089】一般に、この酸化は、大気圧下、0℃から+50℃の温度範囲、好適には室温で実施される。

【0090】このアルキル化は、大気圧下、0℃から+150℃、好適には+20℃から+100℃の温度の上で挙げた溶媒中で実施される。

【0091】同様に、このアルキル化を行うための溶媒として、これらの反応条件下で変化しない通常の有機溶媒が用いられ得る。これらの溶媒には、好適にはエーテル類、例えばジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、またはグリコールジメチルエーテルなど、或は炭化水素、例えばベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン、シクロヘキサンまたは石油溜分など、或はハロゲン炭化水素、例えばジクロロメタン、トリクロロメタン、テトラクロロメタン、ジクロロエチレン、トリクロロエチレンまたはクロロベンゼンなど、或は酢酸エチル、またはトリエチルアミン、ピリジン、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミド、アセトニトリル、アセトンまたはニトロメ

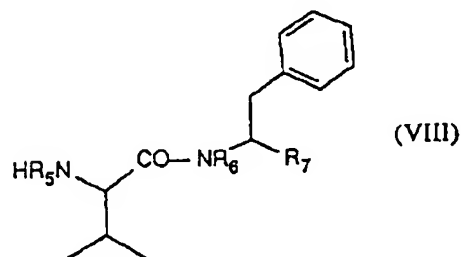
32

タンなどが含まれる。同様に、上記溶媒の混合物を用いることも可能である。ジメチルホルムアミドが好適である。アルキル化における塩基として水素化ナトリウムを用いることも可能である。

【0092】一般式（III）で表される化合物は、大部分が新規であり、ペプチド化学で通常の方法に従い、例えば一般式（VIII）

【0093】

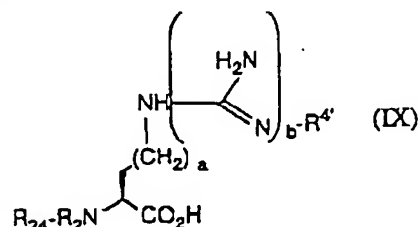
【化29】



【0094】【式中、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、上述した意味を有する】で表される化合物と、式（IX）

【0095】

【化30】



【0096】【式中、a、b、R<sup>2</sup>およびR<sup>4'</sup>は、上述した意味を有し、そしてR<sup>24</sup>は、上に挙げたアミノ保護基の1つ、好適には9-フルオレニルメトキシカルボニル（Fmoc）、t-ブトキシカルボニル（Boc）またはベンジルオキシカルボニル（Z）を表す】で表されるアミノ酸誘導体とを、上述した溶媒の1つ、好適には塩化メチレン中、助剤物質および/または塩基、好適にはHOBtおよびジシクロヘキシルカルボジイミドの存在下で反応させ、そしてその後同様に通常方法に従って、アミノ保護基の除去【ここで、Bocは好適にはジオキサン中の塩酸を用いて除去され、Fmocは好適にはピペリジンで除去され、そしてZは好適にはHBr/HOAcを用いるか或は水添分解で除去される】を行うことによって、これらを製造することができる。

【0097】全ての操作段階は、大気圧下、0℃から室温の温度範囲、好適には室温で実施される。

【0098】一般式（VIII）および（IX）で表される化合物は、大部分が公知であるか、或は通常方法に従って製造され得る【J. Chem. Res., Synop., (2), 62-63; ドイツ特許第3604510号参照】。

【0099】一般式（V）で表される化合物は同様に公

知である[米国特許第4 929736号参照]。

【0100】一般式(VI)および(VII)で表される化合物は公知である。

【0101】これらの化合物は、レトロウイルス類およびヘルペトウイルス群の代表的なもの、特にヒトサイトメガロウイルス(HCMV)に対して抗ウイルス作用を示す。

【0102】ヒト胎芽肺線維芽細胞(HEL F)の細胞培養物を用い、96個ウエルのマイクロタイタープレートにおけるスクリーニング試験系で、抗HCMV効果の測定を行った。この細胞変性効果の拡張に対してこれらの物質が示す影響を、参照物質であるガンシクロビル(ganciclovir)(Cymevene(商標)ナトリウム)[臨床的に認可されている抗HCMV化学治療剤]が示すそれと比較した。

【0103】これらの物質を、DMSO(ジメチルスルホキシド)に溶解させ(50mM)、最終濃度が1000-0.00048μM(マイクロモル)になるようにして、マイクロタイタープレート(96個のウエル)を用\*

\*い二重測定(4種の物質/プレート)で試験を行う。この試験では、これらの物質が示す毒性および細胞増殖抑制効果の両方を記録する。このマイクロタイタープレート上で相当する物質の希釈(1:2)を行った後、各ウエルに、ウシ胎児血清が10%入っているイーグル(Eagle)MEM(最小必須培地)の中に50-100個のHCMV感染HEL F細胞と3x10<sup>4</sup>個の非感染HEL F細胞が入っている懸濁液を加え、そして次に、これらのプレートをCO<sub>2</sub>インキュベーター内で6日間37℃でインキュベートする。この期間が終了した時点で、その物質が入っていないウイルス対照内の細胞ローンは、このHCMVが示す細胞増殖抑制効果(CPE)により、50-100の感染中心から出発して完全に死滅している(100%のCPE)。中性レッドで染色しそしてホルマリン/メタノールで固定した後、顕微鏡(ブラックを見る装置)を用いてこれらのプレートの評価を行う。いくつかの化合物に関する結果を以下の表に要約する。

【0104】

表: 抗-HCMV(Davis) 活性および抗細胞効果

実施例 番 号	CI C <sub>50</sub> (μM) <sup>1)</sup> (HEL F)	IC <sub>50</sub> (μM) <sup>2)</sup> (HCMV)	SI <sup>3)</sup>
46	0.78	0.03	25
48	0.21	0.027	8
50	28	7.8	4
52	19.5	0.15	130
53	2.9	0.013	223
54	3.3	0.081	40
55	16.9	0.092	184
56	5.2	0.043	121
57	9.8	0.051	192
58	67.7	0.45	150
59	3.4	0.023	148
61	0.52	0.0011	470
63	5.52	0.028	197
66	4.38	0.041	107
67	0.77	0.0064	120
Cymevene(商標)Na	125	2-4	32-64

1) IC<sub>50</sub>=明らかな抗細胞効果の証拠が見られない最大濃度。

【0105】2) IC<sub>50</sub>=CPEの50%阻害を引き出す本発明に従う化合物の濃度。

【0106】

$$3) SI = \frac{CI C_{50}}{IC_{50}} = \text{選択率指数}$$

本発明に従う化合物は、ある場合にはCymevene(商標)ナトリウムが示すそれよりも10-50倍低い濃度でHEL F細胞内のHCMV複製を阻害し、そして数倍高い選択率指数を示すことがここに確認された。

【0107】従って、本発明に従う化合物は、ヒトのサ

イトメガロウイルスが原因となる病気の治療および予防を行うための価値有る活性化化合物を表している。例として下記の適用が挙げられ得る。

【0108】1) 骨髄および器官移植を受けている患者および生命をしばしば脅かすHCMV肺炎またはHCMV脳炎、並びに胃腸および全身的HCMV感染にかかった患者における、サイトメガロウイルス感染の治療および予防。

【0109】2) エイズ患者におけるHCMV感染(網膜炎、肺炎および胃腸感染)の治療および予防。

【0110】3) 妊娠している婦人、新生児および小さい子供におけるHCMV感染の治療および予防。

【0111】上記に加えて、驚くべきことに、一般式(I)で表される化合物はレトロウイルス類に対しても効果を示すことが確認された。HIVに特異的なプロテアーゼ酵素試験を用いて上記の確認を行う。

【0112】下記の文献参照[Hansen, J., Billlich, S., Schulze, T., Sukrow, S. および Moelling, K. (1988), EMBO Journal, 7巻, No. 6, 1785-1791頁]に記述されているHIV試験系を用いて、即ち、精製したHIVプロテアーゼを、ギャグ(gag)前駆体蛋白質内の開裂部位を模倣しておりそしてHIVプロテアーゼのためインビガ開裂部位を表している合成ペプチドと一緒にインキュベートすることによって、以下に挙げる実施例に関する結果が得られた。この合成ペプチドから得られる開裂産物を、逆相高性能液クロ(RP-HPLC)で分析した。示すIC<sub>50</sub>値は、上に挙げた試験条件下でそのプロテアーゼ活性の50%阻害を引き出す物質濃度を表している。

【0113】

表: IC<sub>50</sub> (RP-HPLC) (μM)

実施例番号	HIV-1
22	18
61	7.3
64	0.19
66	0.22
68	1.1
69	30

この新規な活性化合物は、公知様式で、不活性で無毒の薬学的に適切な賦形剤または溶媒を用いて、通常の調剤、例えば錠剤、コートした錠剤、ピル、粒剤、エロゾル、シロップ、乳剤、懸濁剤および液剤に変換され得る。これに関連して、この治療活性化合物は、各場合共、全体混合物の約0.5から90重量%の濃度、即ち示した投薬量範囲を達成するに十分な量で存在しているべきである。

【0114】これらの調剤は、例えば、任意に乳化剤および/または分散剤を用い、溶媒および/または賦形剤で本活性化合物を増量することによって製造されるが、適宜、例えば希釈剤として水を用いる場合、可溶化剤として有機溶媒を用いることも可能である。

【0115】投与は、通常の様式、好適には経口、非経口または局所、特に舌下または静脈内で行われる。

【0116】非経口投与では、適切な液状担体材料を用いた本活性化合物の溶液を用いることができる。

【0117】一般に、静脈投与の場合、有効な結果を達成するには体重1kg当たり約0.001から10mg、好適には約0.01から5mgの量で投与するのが有利であることが確認され、そして経口投与の場合の投薬量は、体重1kg当たり約0.01から25mg、好適には0.1から10mgであるのが有利であることが

見いだされた。

【0118】これにも拘らず、特に体重および投薬ルート、その薬剤に対する個人の応答、その調合物が示す性質、投薬を行う時間と間隔に応じて、上記量から逸脱させることも適宜必要であり得る。従って、ある場合には、上述した最低量未満の量で投与を行うことで充分であり得る一方、別の場合として、上記上限を越える必要がある。比較的多い量を投与すべき場合、これらをいくつかの小さい用量に分割して、それらをその日に渡って投与することを推奨することができる。

【0119】本発明に従う化合物は、阻害剤で一般的に知られている全ての分野における酵素阻害剤として用いられ得る。このことは、例えば、プロテアーゼの精製を行う時のアフィニティークロマトグラフィーのためのアフィニティー標識としてそれらが用いられることを意味している。これらはまた、酵素反応機構を明らかにするための補助として、並びに診断方法の特異性を改良する補助としても働き得る。

【0120】実験セクションに対する付録

#### 20 I. アミノ酸

一般に、アミノ酸省略形の前にLまたはDを置くことでその配置を表示し、ラセミ体の場合D、Lで表示し、そして簡潔さの目的で、L-アミノ酸ではその配置表示を省略しそしてD型および/またはD、L混合物の場合にのみより明らかな表示を与えることも可能である。

【0121】Ala L-アラニン

Arg L-アルギニン

Ile L-イソロイシン

Leu L-ロイシン

30 Phe L-フェニルアラニン

Val L-バリン

Gly グリシン

Orn L-オルニチン

Lys L-リジン

【0122】

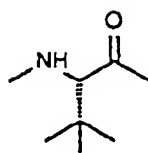
【化31】

(20)

特開平7-89988

-Gly(t-Bu)-

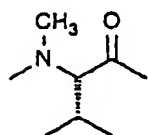
37



[0 1 2 3]  
[化 3 2]

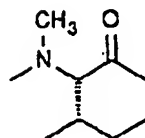
38

-NCH<sub>3</sub>-Val-



10

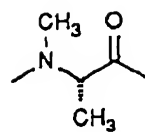
-NCH<sub>3</sub>-Ile-



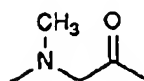
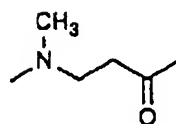
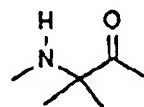
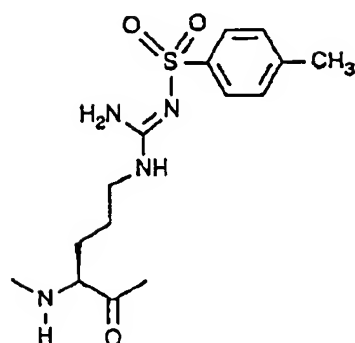
(21)

特開平7-89988

39

 $\text{-NCH}_3\text{-Ala-}$ 

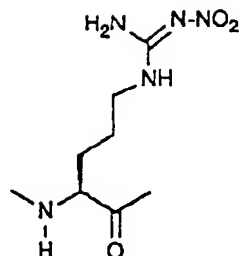
40

 $\text{-NCH}_3\text{-Gly-}$  $\text{-}\beta\text{Ala-}$  $\text{-Aib-}$  $\text{-Arg(Tos)-}$ 

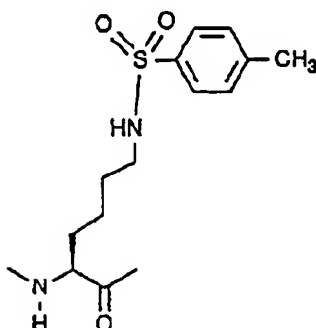
【0124】

【化33】

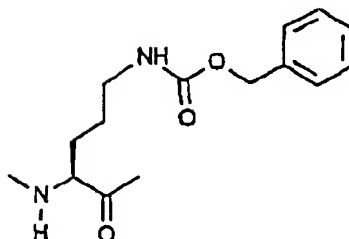
41  
-Arg(NO<sub>2</sub>)-



-Lys(Tos)-



-Orn(Z)-



【0125】II. 省略形

Z       ベンジルオキシカルボニル  
Boc      t-ブチルオキシカルボニル  
CMCT    メト-p-トルエンスルホン酸1-シクロ  
ヘキシル-3-(2-モルホリノーエチル)カルボジイ  
ミド  
DCC      ジシクロヘキシルカルボジイミド  
DMF      ジメチルホルムアミド  
HOBT     1-ヒドロキシベンゾトリアゾール  
Ph       フェニル  
THF      テトラヒドロフラン  
DMSO     ジメチルスルホキシド  
Fmoc     9-フルオレニルメトキシカルボニル

III. クロマトグラフィーで用いる溶離剤混合物の表

I :       ジクロロメタン：メタノール  
II :      トルエン：酢酸エチル  
III :     アセトニトリル：水

【0126】

【実施例】

出発化合物

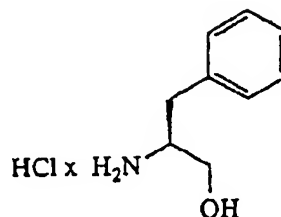
実施例 I

塩酸(2S)-2-アミノ-3-フェニルプロパン-1-オール

【0127】

【化34】

40



【0128】無水ジオキサンの中に気体状塩化水素を入れた4N溶液の200mLに20.10g(80.00ミリモル)の(S)-2-(t-ブトキシカルボニルアミノ-1-フェニルプロパン-1-オール[J. Med. Chem. 33, 2707(1990)]が入っている溶液を室温で30分間攪拌する。その後、60mL

のトルエンを加え、そしてこの混合物を真空中で濃縮する。この操作を更に2回繰り返した後、その残渣を少量のエーテルと一緒にすり潰し、吸引濾別した後、KOH上で高真空乾燥する。表題の化合物が無色結晶として14.14g (理論値の94%) 得られる。

【0129】融点: 148-150℃ (エーテル)

$R_f=0.25$  (アセトニトリル: 水9:1)

MS (DCI,  $\text{NH}_3$ )  $m/z=152$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

IR (KBr) 3357, 2928, 1571, 1495, 1456, 1026, 738, 708  $\text{cm}^{-1}$

$[\alpha]^{20}_D=-4.2^\circ$  ( $c=2.94$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ )

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta=2.95$  (d, 2H,  $J=7.5\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ); 3.50 (m, 2H); 3.70 (m, 1H); 7.30 (m, 5H, Ph).

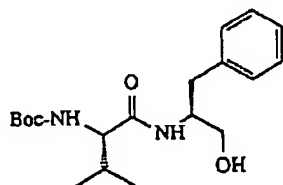
$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO} \times \text{HCl}$  (187.67)。

【0130】実施例II

(2S)-2-[N-(*t*-ブトキシカルボニル)-5-バリニル]アミノ-3-フェニルプロパン-1-オール

【0131】

【化35】



【0132】300mLの無水ジクロロメタンの中に18.01g (82.90ミリモル) のN-(*t*-ブトキシカルボニル)-L-バリンと12.69g (82.90ミリモル) のHOBTを入れ、0℃に冷却して攪拌している溶液に、16.32g (79.10ミリモル) のDCCを加えた後、この混合物を5分間攪拌する。その後、300mLのジクロロメタンの中に実施例Iで得ら

れる化合物を14.14g (75.40ミリモル) としてN-メチルモルホリンを20.73g (188.50ミリモル) 入れた溶液を滴下する。その冷却浴を取り外した後、その反応混合物を室温で2時間攪拌したままにする。この反応の終点を薄層クロマトグラフィーで確認する。その得られる尿素を濾過で分離除去し、そしてその濾液を真空中で濃縮した後、シリカゲルを450g用いたクロマトグラフィー (ジクロロメタン: メタノール95:5) にかけることでその粗生成物の精製を行う。表題の化合物が無色結晶として25.15g (理論値の95%) 得られる。

【0133】融点: 143℃

$R_f=0.29$  (ジクロロメタン: メタノール95:5)

MS (FAB)  $m/z=351$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

IR (KBr) 3340, 2933, 1686, 1657, 1523, 1368, 1311, 1246, 1172, 1044, 698  $\text{cm}^{-1}$

$[\alpha]^{20}_D=-42.1^\circ$  ( $c=0.401$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ )

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta=0.87$  (t,  $J=7\text{Hz}$ , 6H [ $\text{CH}_3$ ]<sub>2</sub>CH); 1.44 (s, 9H,  $\text{CH}_3$ -C); 1.93 (m, 1H, [ $\text{CH}_2$ ]<sub>2</sub>CH); 2.74 (dd,  $J=8, 14\text{Hz}$ , 1H,  $\text{CH}_2$ Ph); 3.92 (dd,  $J=6\text{Hz}$ , 14Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ Ph); 3.50 (d,  $J=6\text{Hz}$ , 2H,  $\text{CH}_2$ OH); 3.79 (d,  $J=7\text{Hz}$ , 1H, NCHCO); 4.12 (m, 1H, NCH); 7.23 (m, 5H, Ph).

$\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$  (350.47)。

【0134】実施例IIで記述したのと同様にして、実施例Iで得られる化合物と相当するN-飽和アミノ酸とを縮合させることによって、表Iに挙げる化合物が得られる。

【0135】

【表1】



融点  
(°C)

油状物

MS (FAB)  
m/z (M+H)<sup>+</sup>R<sub>1</sub>/溶離剤(比率)収 率  
(理論値の%)

0.48, I (9:1)

365

89

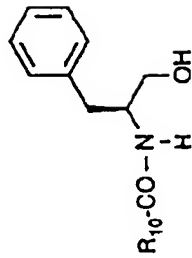
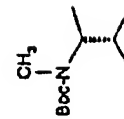
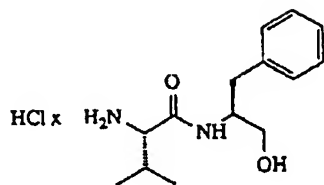
R<sup>10</sup>

表 I :

実施例  
番 号

III

【0136】 実施例 IV  
(2S)-2-(N-S-バリニル) アミノ-3-フェ  
ニル-プロパン-1-オール  
【0137】  
【化36】



- 40 【0138】 180 mLの無水ジオキサンの中に実施例 Iで得られる化合物を25.15 g (75.6ミリモル) 入れた溶液に、無水ジオキサンの中に気体状塩化水素を入れた4 N溶液を180 mL加えた後、この混合物を室温で30分間攪拌する。その後、150 mLのトルエンを加え、そしてこの混合物を真空中で濃縮する。この操作を更に2回繰り返した後、その残渣を300 mLのエーテルと一緒にすり潰し、吸引濾別した後、KOH上で高真空乾燥する。表題の化合物が無色結晶として20.12 g (理論値の98%) 得られる。
- 50 【0139】 融点: 100℃から (分解)

47

$R_f = 0.19$  (アセトニトリル:水9:1)  
 MS (DCI,  $\text{NH}_3$ )  $m/z = 251$  ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>  
 IR (KBr) 3267, 2931, 1670, 1571, 1496, 1259, 1120, 1040, 870  $\text{cm}^{-1}$   
 $[\alpha]^{20}_D = 2.5^\circ$  ( $c = 0.375$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ )  
 $^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 1.0$   
 3, 1.07 (d, 7Hz, 6H,  $[\text{CH}_3]_2\text{CH}$ );  
 2.20 (m, 1H,  $[\text{CH}_3]_2\text{CH}$ ); 2.88 (A  
 B,  $J = 7.5$ , 15Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 3.5  
 4 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ); 3.63 (d,  $J = 6.5$

48

Hz, 1H,  $\text{NCHCO}$ ); 4.16 (1H,  $\text{NC}$   
 H); 7.28 (m, 5H, Ph).

$\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2 \times \text{HCl}$  (286.80)

計算値: H 8.08 N 9.77

測定値: H 8.3 N 9.5.

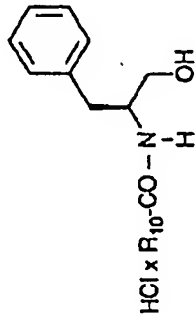
【0140】実施例Iに記述したのと同様にして、表I  
 に記述した化合物からアミノ保護基を除去した後、表I  
 Iに挙げる塩酸塩が得られる。

【0141】

【表2】

融点  
( $^\circ\text{C}$ )

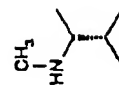
244

MS (FAB)  
 $m/z$  ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>収率  
(理論値の%) $\text{R}_{10}$ 実施例  
番号

0.05, I (85:15)

265

67



V

表 I I :

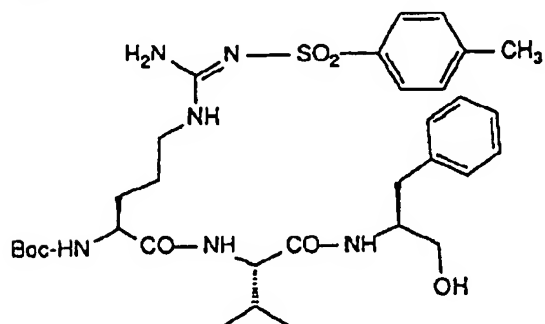
49

## 【0142】実施例V I

(2S)-2-[N $\alpha$ -(*t*-ブトキシカルボニル)-N $^{\epsilon}$ -(4-メチルフェニルスルホニル)-S-アルギニル-S-バリニル]アミノ-3-フェニルプロパン-1-オール

【0143】

【化37】



【0144】方法A: 190mLの無水ジクロロメタンと19mLのDMFの中に18.64g(43.51ミリモル)のN $\alpha$ -(*t*-ブトキシカルボニル)-N $^{\epsilon}$ -(4-メチルフェニルスルホニル)-S-アルギニンと6.66g(43.50ミリモル)のHOBTを入れ、0℃に冷却して攪拌している溶液に、8.57g(41.50ミリモル)のDCCを加えた後、この混合物を5分間攪拌する。その後、113mLのジクロロメタンと11mLのDMFの中に実施例IVで得られる化合物を11.33g(39.50ミリモル)そしてN-メチルモルホリンを17.38g(158.10ミリモル)入れた溶液を滴下する。その冷却浴を取り外した後、その反応混合物を室温で1時間攪拌したままにする。この反応の終点を薄層クロマトグラフィーで確認する。その得られる尿素を濾過で分離除去し、そしてその濾液を真空中で濃縮した後、シリカゲルを500g用いたクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール9:1)にかけることでその粗生成物の精製を行う。表題の化合物が無色泡状物として18.98g(理論値の73%)得られる。

【0145】

R<sub>f</sub>=0.35(ジクロロメタン:メタノール9:1)MS(FAB)m/z=661(M+H)<sup>+</sup>

IR(KBr)3336, 2967, 1654, 154

50

4, 1253, 1168, 1131, 1082, 676 cm<sup>-1</sup>[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>=-32.7°(c=0.895, CH<sub>3</sub>OH)

<sup>1</sup>H-NMR(250MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ =0.89(m, 6H, [CH<sub>3</sub>]<sub>2</sub>CH); 1.43(s, 9H, CH<sub>3</sub>-C); 1.4-1.6(m, 4H, CH<sub>2</sub>); 1.99(m, 1H, [CH<sub>3</sub>]<sub>2</sub>CH); 2.38(s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2.70(dd, J=10, 16Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph); 2.90(dd, J=7.5, 15Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph); 3.13(m, 2H, CH<sub>2</sub>N); 3.50(dd, J=7Hz, 2H, CH<sub>2</sub>O); 3.72(m, 1H, NCHCO); 4.0-4.2(m, 2H, NCHCO, NCH); 7.20(m, 5H, Ph); 7.30, 7.73(AB, J=10Hz, 4H, H芳香族)。

C<sub>32</sub>H<sub>48</sub>N<sub>6</sub>O<sub>7</sub>S(660.85)

計算値:C58.16 H7.32 N12.72

測定値:C58.3 H7.4 N12.6。

【0146】方法B: 30mLのTHFの中に454mg(12.00ミリモル)のナトリウムボロハイドライドと1.61g(12.00ミリモル)のヨウ化リチウムを入れ、攪拌しながら40℃に加熱した溶液に、実施例VII Iで得られる化合物の5.51g(8.00ミリモル)を分割して10分以内に加入する。この混合物に8mLのメタノールを40℃で5時間以内にゆっくりと滴下する。この反応の終点を薄層クロマトグラフィーで確認した後、この反応混合物を80mLの10%クエン酸溶液に注ぎ込む。この混合物を各場合共30mLの酢酸エチルで4回抽出し、その抽出液を一緒にしてMgSO<sub>4</sub>上で乾燥させる。溶媒を真空中で蒸発除去した後、その残渣を、シリカゲルを208g用いたクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール9:1)にかけることで、表題の化合物が3.37g(64%)得られる。

## 【0147】実施例V I I

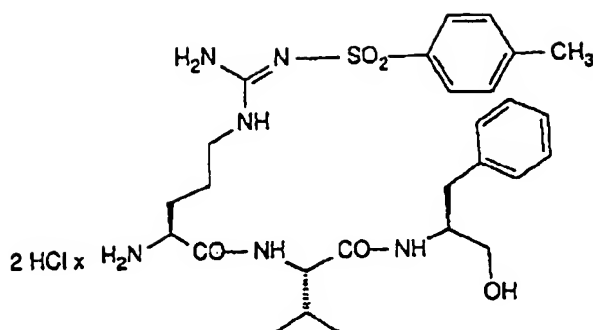
二塩酸(2S)-2-[N $^{\epsilon}$ -(4-メチルフェニルスルホニル)-S-アルギニル-S-バリニル]アミノ-3-フェニルプロパン-1-オール

【0148】

【化38】

51

52



【0149】実施例 I に記述したようにして、実施例 V I で得られる化合物を 18.90 g (28.60 ミリモル) 用いることで、表題の化合物が無色粉末として 18.68 g (理論値の 99%) 得られる。

【0150】融点: 161-162℃

$R_f = 0.36$  (アセトニトリル: 水 9:1)

MS (FAB)  $m/z = 561$  (M+H)<sup>+</sup>

IR (KBr) 2964, 1655, 1560, 1342, 1171, 1090, 1041, 666  $\text{cm}^{-1}$

$[\alpha]_D^{20} = 2.3^\circ$  (c=0.983, CH<sub>3</sub>OH)

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta = 0.96$  (m, 6H, [CH<sub>3</sub>]<sub>2</sub>CH); 1.50 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.80 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 2.03 (m, 1H, [CH<sub>3</sub>]<sub>2</sub>CH); 2.42 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2.68 (dd, J=8 Hz, 14 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph); 2.86 (dd, J=6 Hz, 14 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph); 3.12 (t, J=6.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>N); 3.51 (d, J=6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>O); 3.97 (m, 1H, NCHCO-Arg); 4.07 (m, 1H, NCH); 4.18 (d, J=7.5 Hz, NCHCO-Val); 7.18 (m, 5H, Ph); 7.45, 7.87 (AB, J=10 Hz, 4H, H 芳香族)。

C<sub>27</sub>H<sub>40</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S × 2HCl (633.66)

計算値: C 51.186 H 6.68 N 13.26

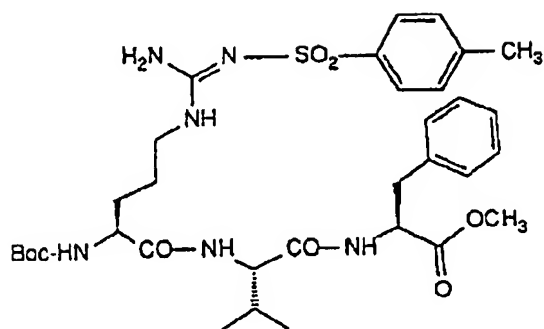
測定値: C 49.9 H 6.8 N 13.3。

#### 【0151】実施例 V I I I

N $\alpha$ -(t-ブトキシカルボニル)-N $^{\epsilon}$ -(4-メチルフェニルフェニルスルホニル)-S-アルギニン- $\gamma$ -バリン- $\gamma$ -フェニルアラニンのメチルエステル

【0152】

【化 39】



【0153】実施例 V I (方法 A) に記述したのと同様にして、14.14 g (33.00 ミリモル) の N $\alpha$ -(t-ブトキシカルボニル)-N $^{\epsilon}$ -(4-メチルフェニルフェニルスルホニル)-S-アルギニンと 9.02 g (28.70 ミリモル) の塩酸 S-バリン- $\gamma$ -フェニルアラニンのメチルエステル [ヨーロッパ特許出願公開第 77 029 号; A. Orłowska 他, Pol. J. Chem. 54, 2329 (1980)] を用い室温で 3 時間後、表題の化合物が無色泡状物として 13.66 g (理論値の 69%) 得られる。

【0154】 $R_f = 0.33$  (酢酸エチル)

MS (FAB)  $m/z = 689$  (M+H)<sup>+</sup>

IR (KBr) 3343, 2967, 1740, 1655, 1546, 1254, 1169, 1132, 1083, 676  $\text{cm}^{-1}$

$[\alpha]_D^{20} = -9.1^\circ$  (c=0.389, DMSO)

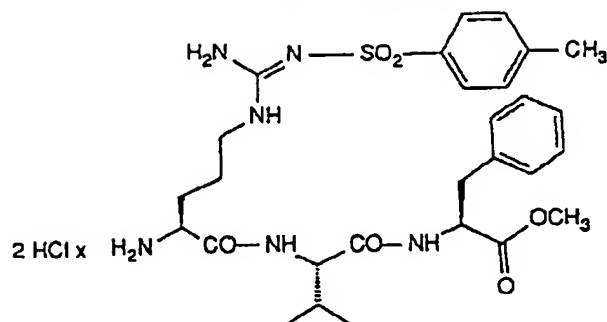
<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>/D<sub>2</sub>O)  $\delta = 0.82$  (m, 6H, [CH<sub>3</sub>]<sub>2</sub>CH); 1.49 (s, CH<sub>3</sub>-C); 1.3-1.5 (m, CH<sub>2</sub>) 一緒に 13 H, 1.95 (m, 1H, [CH<sub>3</sub>]<sub>2</sub>CH); 2.35 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 3.05 (m, 4H, CH<sub>2</sub>Ph, CH<sub>2</sub>N); 3.60 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>); 3.89 (m, 1H, NCHCO); 4.49 (m, 1H, NCHCO); 7.15-7.30 (m, 5H, Ph); 7.33, 7.68 (AB, J=10 Hz, 4H, H 芳香族)。

#### 【0155】実施例 I X

二塩酸 N $^{\epsilon}$ -(4-メチルフェニルフェニルスルホニル)-S-アルギニン- $\gamma$ -バリン- $\gamma$ -フェニルアラニンのメチルエステル

【0156】

\* \* 【化40】



【0157】実施例 I に記述したようにして、実施例 V I I I で得られる化合物を 11.50 g (16.70 ミリモル) 用いることで、表題の化合物が無色粉末として 10.18 g (理論値の 92%) 得られる。

【0158】融点: 190°C (分解)

$R_f = 0.18$  (ジクロロメタン: メタノール 9:1)

MS (FAB)  $m/z = 589$  (M+H)<sup>+</sup>

IR (KBr) 2963, 1744, 1670, 1549, 1364, 1218, 1171, 1086, 668  $\text{cm}^{-1}$

$[\alpha]_D^{20} = 7.6^\circ$  ( $c = 0.493$ , DMSO)

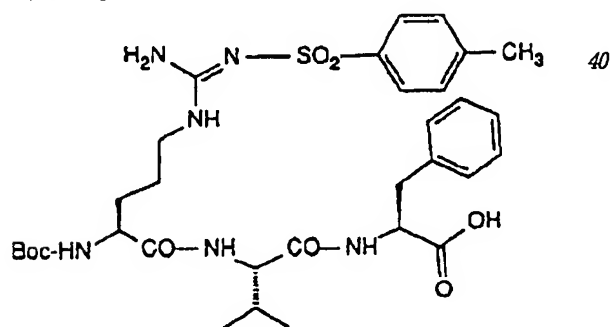
<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, DMSO- $d_6$ /CD<sub>3</sub>OD)  $\delta = 0.97$  (d,  $J = 8 \text{ Hz}$ , 6H, [CH<sub>3</sub>]<sub>2</sub>CH); 1.41, 1.62 (m, 4H, CH<sub>2</sub>); 2.00 (m, 1H, [CH<sub>3</sub>]<sub>2</sub>CH); 2.35 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2.90-3.15 (m, 4H, CH<sub>2</sub>Ph, CH<sub>2</sub>N); 3.58 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>); 3.86 (m, 1H, NHCHCO); 4.25 (m, NCHCO, H<sub>2</sub>O 以下); 4.52 (m, 1H, NCHCO); 7.22 (m, 5H, Ph); 7.30, 7.68 (AB,  $J = 9 \text{ Hz}$ , 4H, H<sub>2</sub>芳香族)。

【0159】実施例 X

N $\alpha$ -(*t*-ブトキシカルボニル)-N $^6$ -(4-メチルフェニルスルホニル)-S-アルギニル-S-バリン-*S*-フェニルアラニン

【0160】

【化41】



【0161】2.6 mL の THF と 0.7 mL の水の中に実施例 3 で得られる化合物を 241 mg (0.35 ミ

リモル) 入れた溶液に、29 mg (0.70 ミリモル) の水酸化リチウム水化物を加えた後、この混合物を室温で 20 分間攪拌する。その後、この反応混合物を 30 mL の酢酸エチルの中に注ぎ込む。その有機相を分離除去し、そしてその水相を再び 10 mL の酢酸エチルで 1 回抽出する。ロータリーエバポレーターを用いてその水相から溶媒残渣を除去した後、0.5 N の塩酸で pH を 5.2 に調整する。その生じて来る沈澱物を 10 分間完全混合し、濾過で分離除去した後、最初 KOH を用い続けて S i c a p e n t 上で、高真空乾燥を行う。表題の化合物が非晶質粉末として 175 mg (74%) 得られる。

【0162】融点: 139°C (分解)

$R_f = 0.36$  (アセトニトリル: 水 = 9:1)

MS (FAB)  $m/z = 675$  (M+H)<sup>+</sup>

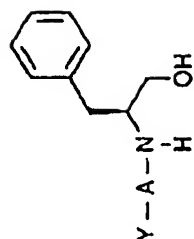
製造実施例

実施例 V I (方法 A) に記述したのと同様に、保護されている異なるアミノ酸と表 I I のアミン類とを縮合させることによって、表 I に記述する化合物が得られる。

【0163】

【表3】

表 1 :



55

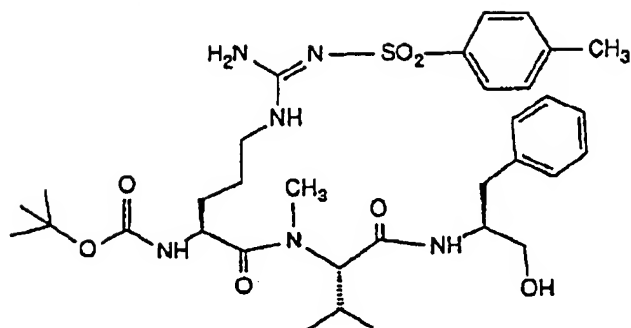
実施例 番号	Y	A	収 率 (理論値の%)	MS (FAB) m/z (M+H) <sup>+</sup>	R <sub>f</sub> /溶離剤(比率)	融点 (°C)	泡状物
1	Boc-Lys(Tos)-	-Val-	68	633	0.31, I (9:1)		
2	Z-Lys(Z)-	-Val-	66	647	0.35, I (9:1)	178	
3	Z-Orn(Z)-	-Val-	45	633	0.45, I (9:1)	176	

(29)

20

30

40



56

【0164】実施例 4

(2S) - [N $\alpha$  - (t-ブトキシカルボニル) - N $\epsilon$  - (4-メチル-フェニルスルホニル) - S-アルギニル - (S) - N-メチル-バリン] アミノ-S-フェニルプロパン-1-オール

【0165】

【化42】

10

【0166】10 mLの無水ジクロロメタンの中に実施例Vで得られる化合物を555 mg (1.85ミリモル)とN $\alpha$ -(*t*-ブトキシカルボニル)-N $^{\epsilon}$ -(4-メチルフェニルスルホニル)-S-アルギニンを793 mg (1.85ミリモル)入れ、攪拌しながら-10℃に冷却した懸濁液に、517 mg (2.03ミリモル)のビス-(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)-ホスホリルクロライドを加え、この時点で透明な溶液が生じる。その後、1.14 mL (6.53ミリモル)のエチル-ジイソプロピルアミンを加えた後、この反応混合物を-10℃で2時間攪拌し、そして続いて55 mLの1 N NaHCO<sub>3</sub>の溶液に注ぎ込む。その有機相を分離除去し、そしてその水相を20 mLのジクロロメタンで抽出する。これらの有機抽出液を一結にして50 mLの水で洗浄した後、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させる。真空中で溶媒を蒸発除去し、その残渣を、シリカゲルを35 g用いたクロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール95:5) にかけることにより、表題の化合物が青白い泡状物として474 mg (38%) 得られる。

【0167】

R<sub>f</sub>=0.35 (ジクロロメタン:メタノール9:1)  
MS (FAB): m/z = 675 (M+H)<sup>+</sup>, 1349 (2M+H)<sup>+</sup>

実施例4に記述したのと同様に、ビス-(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)-ホスホリルクロライドの存在下で表IIの化合物と相当する保護されているアルギニン誘導体とを連成させることによって、表2に挙げる化合物が得られる。

【0168】

【表4】

20

30

表2:

40

【0169】実施例VIIと同様に、実施例4の化合物からその*t*-ブトキシカルボニル基を除去することにより、表3に記述する二塩酸塩が得られる。

【0170】

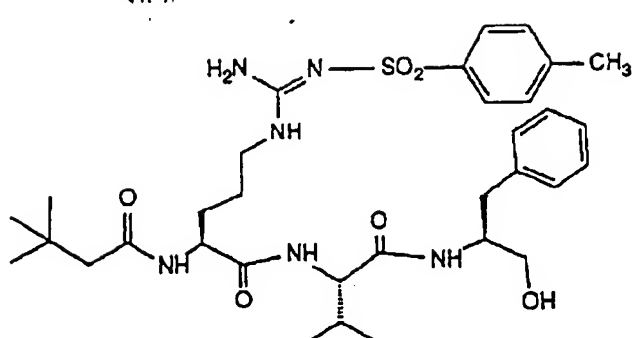
【表5】

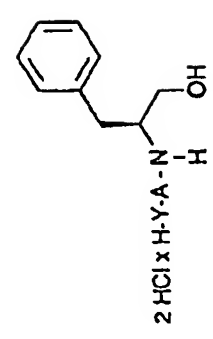
実施例番号	Y	A	収率 (理論値の%)	MS (FAB) m/z (M+H) <sup>+</sup>	R <sub>f</sub> /溶離剤(比率)	融点 (°C)	泡状物
5	Z-Arg(Tos)-	-N-CH <sub>2</sub> -Val-	67	709	0.48, I (9:1)		
6	Boc-Arg(NO <sub>2</sub> )-	-Val-	22	552	0.28, I (9:1)		122

表3:

実施例 番号	Y	A	収 率 (理論値の%)	MS (FAB) m/z (M+H) <sup>+</sup>	R <sub>f</sub> /溶離剤(比率)	融点 (°C)
7	Arg(Tos)-	-N-CH <sub>2</sub> -Val-	86	575	0.17, I (85:15)	158





(31)

特開平7-89988

60

【0171】 実施例8

(2S)-2-[N $\alpha$ -(t-ブチル)アセチル-N<sup>6</sup>-  
-(4-メチルフェニルスルホニル)-S-アルギニル  
-S-バリン]アミノ-S-フェニルプロパン-1  
-オール

【0172】

【化43】

10

20

30



61

【0173】20mLの無水ジクロロメタンと385μL (3.50ミリモル)のN-メチルモルホリンの中に実施例IXで得られる化合物を634mg (1.00ミリモル)入れて0℃に冷却した溶液に、139μL (1.00ミリモル)の3,3-ジメチルブチリルクロライドを滴下する。0℃で15分後、この混合物を撹拌しながら50mLの冷NaHCO<sub>3</sub>溶液に入れる。その有機相を分離除去し、そしてその水相を10mLのジクロロメタンで抽出した後、これらの有機抽出液を一緒にしてMgSO<sub>4</sub>上で乾燥させる。その生成物を、シリカゲルを40g用いたクロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール9:1) にかけて後、50mLのエーテルから再結晶させることにより、表題の化合物が無色結\*

62

\*晶として370mg (55%) 得られる。

【0174】融点:124℃から (分解)

R<sub>f</sub>=0.55 (ジクロロメタン:メタノール85:15)

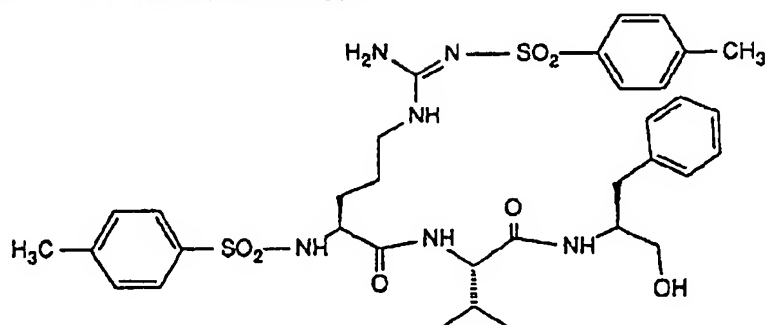
MS (FAB) m/z=659 (M+H)<sup>+</sup>

#### 実施例9

(2S)-2-[Nα-(4-メチルフェニルスルホニル)-N<sup>ε</sup>-(4-メチルプロベニルスルホニル)-S-アルギニル-S-バリニル]アミノ-S-フェニルプロパン-1-オール

【0175】

【化44】



【0176】実施例8に記述したのと同様に、20mLの無水ジクロロメタンの中に入れた1.05mL (7.50ミリモル)のトリエチルアミンの存在下、実施例Vで得られる化合物の1.59g (2.50ミリモル)と4-メチルフェニルスルホニルクロライドの0.53g (2.75ミリモル)とを室温で1時間反応させた後、その粗生成物を、シリカゲルを65g用いたクロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール95:5) にかけることにより、表題の化合物が無色結晶として1.13g (63%) 得られる。

【0177】融点:124-126℃

※R<sub>f</sub>=0.60 (ジクロロメタン:メタノール85:15)

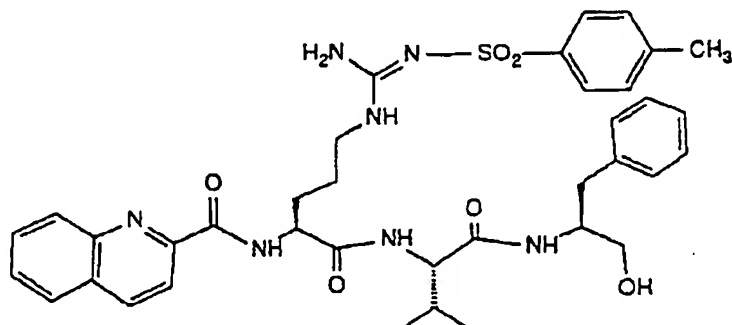
MS (FAB) m/z=715 (M+H)<sup>+</sup>

#### 実施例10

(2S)-2-[Nα-キノリン-2-カルボニル-N<sup>ε</sup>-(4-メチルフェニルスルホニル)-S-アルギニル-S-バリニル]アミノ-S-フェニルプロパン-1-オール

【0178】

【化45】



【0179】30mLの無水ジクロロメタンの中に381mg (2.20ミリモル)のキノリン-2-カルボン酸と337mg (2.20ミリモル)のHOBTを入れ、0℃に冷却して撹拌している溶液に、430mg (2.10ミリモル)のDCCを加えた後、この混合物を5分間撹拌する。その後、30mLのジクロロメタン

の中に実施例VIIで得られる化合物を1.27g (2.00ミリモル)とN-メチルモルホリンを0.77mL (7.00ミリモル)入れた溶液を滴下する。その冷却浴を取り外した後その反応混合物を室温で2時間撹拌したままにする。その反応の終点を薄層クロマトグラフィーで確認する。その得られる尿素有濾過で分離除

63

去し、その濾液を真空中で濃縮した後、その粗生成物を、シリカゲルを92g用いたクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール95：5）にかけることで精製を行う。表題の化合物が無色結晶として603mg（理論値の44%）得られる。

【0180】融点：100℃

R<sub>f</sub>=0.29（ジクロロメタン：メタノール9：1） \*

64

\*MS（FAB）m/z=716（M+H）<sup>+</sup>

実施例10に記述したのと同様に、実施例VIIで得られる化合物と相当する酸類とを縮合させることにより、表4に挙げる生成物が得られる。

【0181】

【表6】

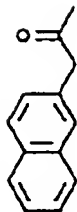
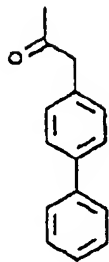
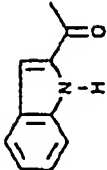
実施例番号	Y	収率 (理論値の%)	MS (FAB) m/z (M+H) <sup>+</sup>	R <sub>f</sub> /溶離剤 (比率)	融点 (分解) (°C)
11		52	729	0.37, I (9:1)	127
12		56	755	0.30, I (9:1)	147
13		62	704	0.25, I (9:1)	138

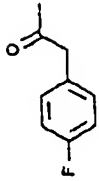
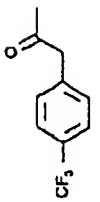
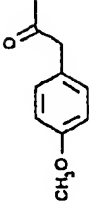
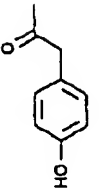
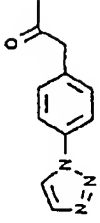
表4：

【0182】

【表7】

[0183]

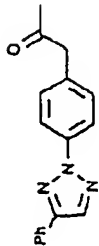
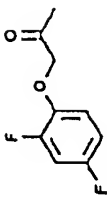
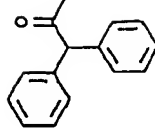
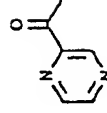
表4：続き

実施例 番号	Y	収 率 (理論値の%)	MS (FAB) m/z (M+H) <sup>+</sup>	R <sub>2</sub> /溶離剤 (比率)	融点 (分解) (°C)
14		52	697	0.31, I (9:1)	101
15		58	747	0.27, I (9:1)	155
16		72	709	0.38, I (9:1)	150
17		51	695	0.23, I (9:1)	100
18		58	746	0.28, I (9:1)	133

[表8]

[0184]

表4：続き

実施例 番号	Y	収 率 (理論値の%)	MS (FAB) m/z (M+H) <sup>+</sup>	R <sub>f</sub> /溶離剤 (比率)	融点 (分解) (°C)
19		86	822	0.26, I (9:1)	153
20		47	731	0.16, I (9:1)	109
21		57	755	0.64, I (9:1)	138
22		53	667	0.25, I (9:1)	129

[表9]

[0185]

表4：続き

実施例  
番号

Y

収 率  
(理論値の%)

MS (FAB)  
m/z (M+H)<sup>+</sup>

R<sub>f</sub>/溶離剤  
(比率)

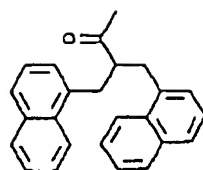
融点 (分解)  
(°C)

69

(36)

70

特開平7-89988



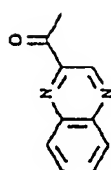
23

22

883

0.28, I  
(9:1)

130



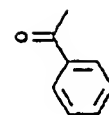
24

35

717

0.31, I  
(9:1)

116



25

98

665

0.30, I  
(9:1)

108



26

97

679

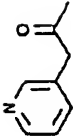
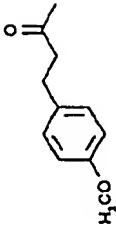
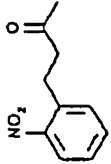
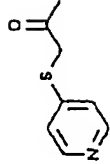
0.30, I  
(9:1)

100

[表10]

【0186】  
【表11】

表4：続き

実施例 番号	Y	収 率 (理論値の%)	MS (FAB) m/z (M+H) <sup>+</sup>	R <sub>f</sub> /溶離剤 (比率)	融点 (分解) (°C)	
27		14	680	0.23, I (9:1)	128	71
28		65	723	0.27, I (9:1)	140	(37)
29		39	738	0.20, I (9:1)	108	
30		33	712	0.15, I (9:1)	152	72

特開平7-89988

表 4 : 続き

実施例  
番号

Y

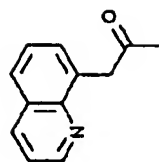
収 率  
(理論値の%)

MS (FAB)  
m/z (M+H)<sup>+</sup>

R<sub>1</sub>/溶離剤  
(比率)

融点 (分解)  
(°C)

31



42

730

0.19, I  
(9:1)

73

40

30

20

10

(38)

特開平 7-89988

74

【0187】 実施例 32

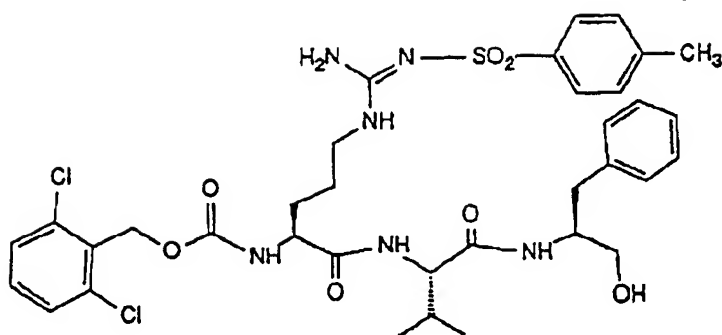
(2S)-2-[N $\alpha$ -(2,6-ジクロロフェニル  
-メトキシカルボニル)-N $^{\epsilon}$ -(4-メチルフェニル  
スルホニル)-S-アルギニル-S-バリニル] アミノ  
-S-フェニル-プロパン-1-オール

【0188】

【化 46】

75

76



【0189】9 mLのジオキサンと6 mLの水の中に実施例VIIで得られる化合物を1.27 g (2.00ミリモル) 入れ、0℃に冷却して攪拌している溶液に、551 mg (2.30ミリモル) の2,6-ジクロロベンジルオキシカルボニルクロライドを分割して2時間以内に加えるが、この操作を行っている間、2 NのNaOH水溶液を一緒に加えることによってpHを9-10に維持する。その後、この混合物を、15 mLの氷水と6 mLの1 Nクエン酸と30 mLの酢酸エチルから成る混合物に攪拌しながら加える。その有機相を分離除去し、そしてその水相を各場合共20 mLの酢酸エチルで5回抽出する。これらの有機相を一緒にしてMgSO<sub>4</sub>上で乾燥させる。真空中で溶媒を蒸発除去し、その残渣を、シリカゲルを84 g用いたクロマトグラフィー (ジクロ

ロメタン:メタノール95:5) にかけた後、50 mLのエーテルからその生成物を再結晶させることによって、表題の化合物が無色結晶として1.08 g (71%) 得られる。

【0190】融点:144℃から (分解)

R<sub>f</sub>=0.34 (ジクロロメタン:メタノール9:1)

MS (FAB) m/z=763 (M+H)<sup>+</sup>

実施例32に記述したのと同様に、実施例VIIで得られる化合物と相当するベンジルオキシカルボニルクロライド類とを反応させることにより、表5に挙げる化合物が得られる。

【0191】

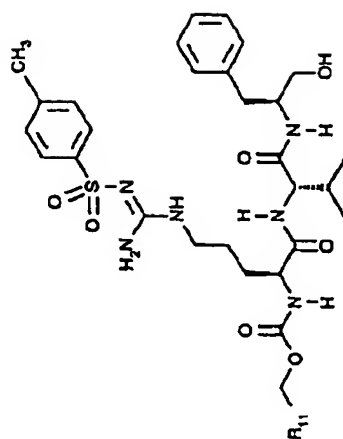
【表12】



77

78

表 5 :

融点 (分解)  
(°C)MS (FAB)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> R<sub>f</sub>/溶離剤(比率)収 率  
(理論値の%)R<sup>11</sup>実施例  
番 号

116

0.31, I (9:1)

740

72

4-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-

33

176

0.38, I (9:1)

800

66

2-NO<sub>2</sub>-, 4,5-CH<sub>3</sub>O-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-

34

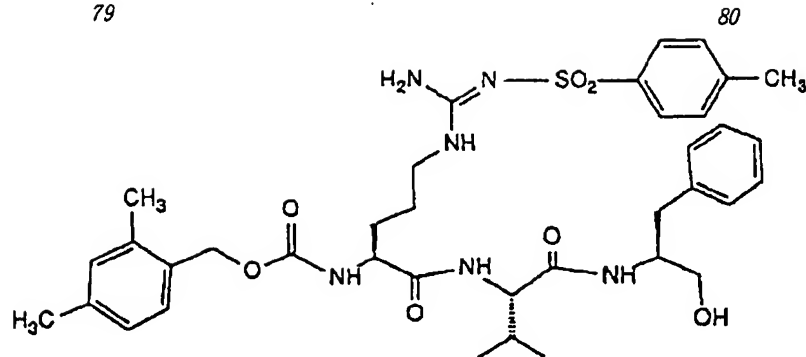
【0192】実施例 35

(2S)-2-[N $\alpha$ -(2,4-ジメチルベンジル  
オキシカルボニル)-N $\epsilon$ -(4-メチルフェニルスル  
ホニル)-S-アルギニル-S-バリニル] アミノ-S

-フェニルプロパン-1-オール

【0193】

【化47】



【0194】5mLのジオキサンと5mLの水の中に実施例VIIで得られる化合物を634mg (1.00ミリモル) と4-ニトロフェニル-2, 4-ジメチルフェニル-メチル [D. F. Veber 他, J. Org. Chem. 42, 3286 (1977) に従って製造] を331mg (1.10ミリモル) 入れた攪拌している懸濁液に、2NのNaOH水溶液を連続添加することにより (約1.1mL必要)、そのpHを7.5に維持し、そして室温で21時間攪拌する。この反応の終点を薄層クロマトグラフィーで確認した後、この反応混合物を、20mLの1Nクエン酸と15mLの酢酸エチルから成る混合物に攪拌しながら加える。その有機相を分離除去し、2NのNaOHを加えることでpHを9に調整した後、各場合共15mLの酢酸エチルを用いて2回抽出する。これらの有機抽出液を一緒にしてMgSO<sub>4</sub>上で乾

燥させる。真空中で溶媒を蒸発除去し、その残渣を、シリカゲルを47g用いたクロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール95:5) にかけることによって精製する。その生成物画分をジクロロメタン/エーテルから再結晶させる。表題の化合物が無色結晶として339mg (47%) 得られる。

【0195】融点: 121℃から (分解)

R<sub>f</sub>=0.26 (ジクロロメタン:メタノール9:1)

MS (FAB) m/z=723 (M+H)<sup>+</sup>

20 実施例35に記述したのと同様に、実施例VIIで得られる化合物と相当する4-ニトロフェニルカーボネート類とを反応させることにより、表6に挙げる化合物が得られる。

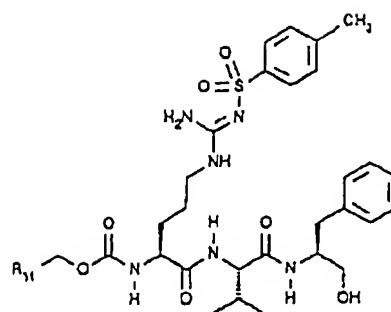
【0196】

【表13】

81

82

表6:



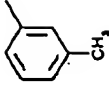
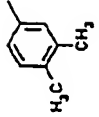

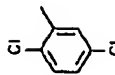
実施例 番 号	R <sub>11</sub>	収 率 (理論値の%)	MS (FAB) m/z (M+H) <sup>+</sup>	R <sub>1</sub> /溶離剤: (比率)	融点 (分解) (°C)
36		40	696	0.40, I (85:15)	112
37		58	709	0.32, I (9:1)	117
38		62	709	0.29, I (9:1)	98

【0197】

【表14】

[0198]

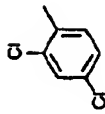
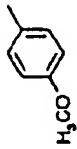
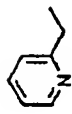
表6：続き

実施例 番号	R <sub>11</sub>	収 率 (理論値の%)	MS (FAB) m/z (M+H) <sup>+</sup>	R <sub>f</sub> /溶離剤 (比率)	融点 (分解) (°C)	83
39		60	709	0.30, I (9:1)	106	
40		53	723	0.22, I (9:1)	142	(43)
41		38	763	0.34, I (9:1)	108	
42		51	763	0.29, I (9:1)	110	84

[表15]

特開平7-89988

表6: 続き

実施例 番号	R <sub>1</sub> :	収 率 (理論値の%)	MS(FAB) m/z (M+H) <sup>+</sup>	R <sub>f</sub> /溶離剤 (比率)	融点 (分解) (°C)
43		56	763	0.34, I (9:1)	119
44		57	725	0.36, I (9:1)	109
44a		22	710	0.21, I (9:1)	Foam

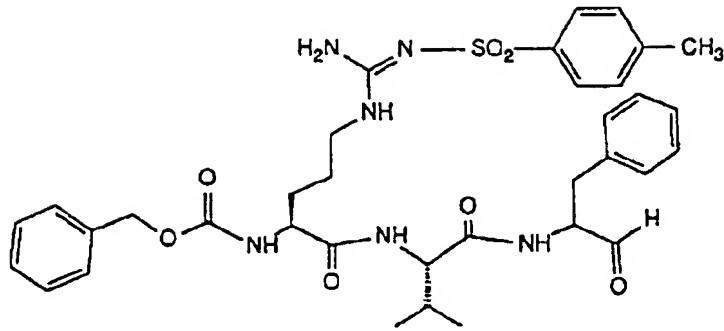
【0199】 実施例45

(2R, S) - 2 - [N $\alpha$  - (ベンジルオキシカルボニ  
ル) - N $\epsilon$  - (4 - メチルフェニル)スルホニル] - S -  
アルギニル - S - パリニル] アミノ - S - フェニル - プ

40 ロバン-1-アール

【0200】

【化48】



【0201】8 mLの無水DMSOと1.14 mL (10.10ミリモル)のトリエチルアミンの中に実施例26で得られる化合物を780 mg (1.12ミリモル)入れた溶液に、ピリジンと三酸化硫黄の錯体を804 mg (5.05ミリモル)加えた後、この混合物を室温で1時間攪拌する。その後、この反応混合物を攪拌しながら20 mLのエーテルの中に入れる。この混合物を短期間放置し、その間に油状物が分離して来る。そのエーテル相をデカンテーションで除去し、そしてその油状物を5 mLのトルエンの中に取り上げる。このトルエンを真空中で蒸発除去し、そしてその残渣を、シリカゲルを80 g用いたクロマトグラフィー (ジクロロメタン：メタ

ノール95：5)にかける。表題の化合物が無色油状物として500 mg (65%)得られる (ジアステレオマー混合物)。

【0202】 $R_f = 0.44, 0.52$  (ジクロロメタン：メタノール9：1)

MS (FAB) :  $m/z = 693$  (M+H)<sup>+</sup>

実施例45に記述したのと同様に、これらのアルコール類の酸化を行うことにより、表7および8に挙げる化合物が得られる。

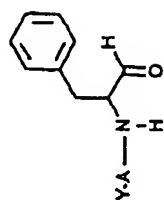
20 【0203】

【表1.6】

[0204]

表 7 :

89



(46)

実施例 番号	Y-	A-	収 率 (理論値の%)	MS(FAB) m/z (M+H) <sup>+</sup>	R <sub>f</sub> /溶離剤(比率)	融点 (分解) (°C)
46	Boc-Lys(Tos)-	Val-	87	631	0.43, 0.49, I (9:1)	泡状物
47	Z-Lys(Z)-	Val-	69	645	0.39, 0.44, I (9:1)	138
48	Z-Orn(Z)-	Val-	45	631	0.47, 0.49, I (9:1)	135
49	Boc-Arg(Tos)-	NCH <sub>3</sub> Val-	55	673	0.50, I (9:1)	泡状物
50	Z-Arg(Tos)-	NCH <sub>3</sub> Val-	62	707	0.23, I (9:1)	泡状物
51	Boc-Arg(NO <sub>2</sub> )	Val-	62	550	0.21, 0.25, I (9:1)	114

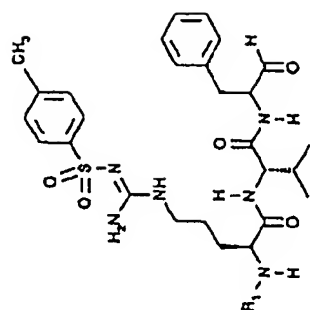
[表 17]

90

特開平 7-89988

[0205]

表 8 :

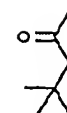


91

(47)

実施例 番号	R <sup>1</sup>	収 率 (理論値の%)	MS (FAB) m/z (M+H) <sup>+</sup>	R <sub>f</sub> /溶離剤(比率)	融点 (分解) (°C)
-----------	----------------	----------------	------------------------------------	-------------------------	-----------------

[表 18]



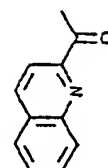
52

0.24, 0.27, I (9:1)

657

46

109 (分解)



53

0.34, 0.38, I (9:1)

714

90

泡状物

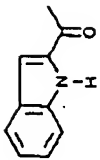
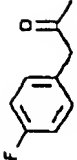
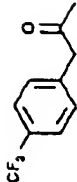
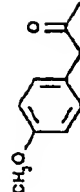
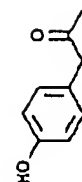
92

特開平 7-89988



[0206]

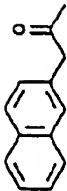
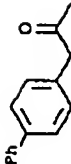
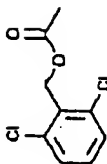
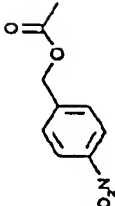
表8：続き

実施例 番号	R'	収 率 (理論値の%)	MS(FAB) m/z (M+H) <sup>+</sup>	R <sub>1</sub> /溶剤(比率)	融点 (分解) (°C)
54		45	702	0.29, 0.32, I (9:1)	124 (分解)
55		70	695	0.28, 0.34, I (9:1)	120 (分解)
56		68	745	0.22, 0.25, I (9:1)	108 (分解)
57		65	707	0.35, 0.42, I (9:1)	100 (分解)
58		60	693	0.21, 0.25, I (9:1)	117 (分解)

[表19]

[0207]

表 B : 続き

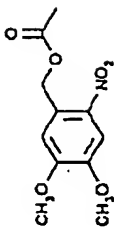
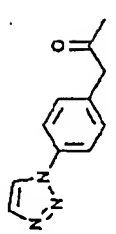
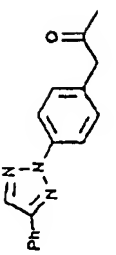
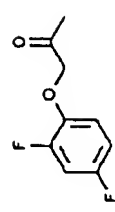
実施例 番号	R'	収 率 (理論値の%)	MS (FAB) m/z (M+H) <sup>+</sup>	R <sub>t</sub> /溶離剤(比率)	融点 (分解) (°C)	95
59		81	727	0.31, 0.35, I (9:1)	油状物	
60		90	753	0.36, 0.41, I (9:1)	油状物	(49)
61		90	761	0.28, 0.34, I (9:1)	油状物	
62		60	738	0.25, 0.33, I (9:1)	油状物	96

[表 20]

特開平 7 - 8 9 9 8 8

[0208]

表8：続き

実施例 番号	R <sup>1</sup>	収 率 (理論値の%)	MS (FAB) m/z (M+H) <sup>+</sup>	R <sub>f</sub> /溶離剤(比率)	融点 (分解) (°C)	
63		39	798	0.31, 0.36, I (9:1)	109 (分解)	97
64		64	744	0.23, 0.29, I (9:1)	110 (分解)	(50)
65		46	820	0.42, 0.50, I (9:1)	124 (分解)	
66		72	729	0.33, 0.40, I (9:1)	86	98

特開平7-89988

【表21】

[0209]

表8：続き

実施例  
番号

R<sup>1</sup>

収 率  
(理論値の%)

MS (FAB)  
m/z (M+H)<sup>+</sup>

R<sub>f</sub>/溶離剤(比率)

融点 (分解)  
(°C)

99

67



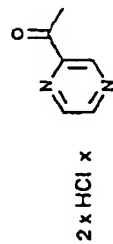
49

753

0.44, 0.50, I (9:1)

125

68



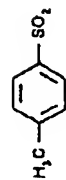
48

665

0.37, 0.42, I (9:1)

非晶質

69



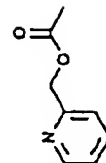
88

713

0.41, 0.44, I (9:1)

96

70



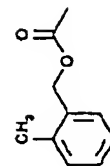
62

694

0.31, 0.35, I (9:1)

103

71



63

707

0.33, 0.39, I (9:1)

泡状物

100

(51)

特開平7-89988

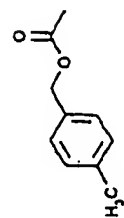
[表22]

[0210]

表8：続き

実施例 番号	R <sup>1</sup>	収 率 (理論値の%)	MS (FAB) m/z (M+H) <sup>+</sup>	R <sub>f</sub> /溶離剤(比率)	融点 (分解) (°C)
-----------	----------------	----------------	------------------------------------	-------------------------	-----------------

101



72

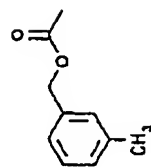
泡状物

0.34, 0.37, I (9:1)

707

89

(52)



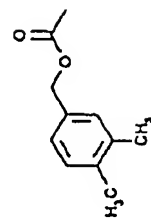
73

105

0.30, 0.34, I (9:1)

707

54



74

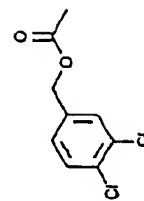
泡状物

0.35, 0.38, I (9:1)

721

84

102



75

95

0.40, 0.44, I (9:1)

761

50

特開平7-89988

[表23]

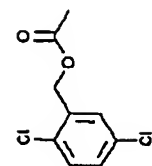
[0211]

表8：続き

実施例 番号	R <sup>1</sup>	収 率 (理論値の%)	MS(FAB) m/z (M+H) <sup>+</sup>	R <sub>f</sub> /溶離剤(比率)	融点 (分解) (°C)
-----------	----------------	----------------	-----------------------------------	-------------------------	-----------------

103

泡状物

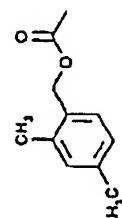


22

761

0.42, 0.45, I (9:1)

77



71

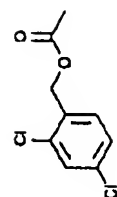
721

0.36, 0.39, I (9:1)

95

(53)

78



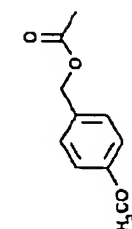
72

761

0.23, 0.31, I (9:1)

98

79



88

723

0.44, 0.48, I (9:1)

泡状物

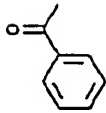
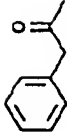
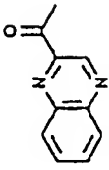
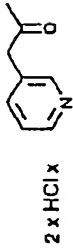
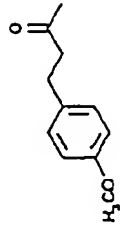
104

特開平7-89988

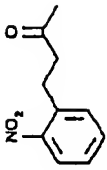

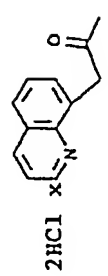
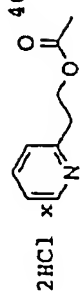
【表24】

[0212]

表8：続き

実施例 番号	R <sup>1</sup>	収 率 (理論値の%)	MS (FAB) m/z (M+H) <sup>+</sup>	R <sub>f</sub> /溶離剤(比率)	融点 (分解) (°C)
80		63	663	0.28, 0.31, I (9:1)	99
81		57	677	0.31, 0.35, I (9:1)	102
82		58	715	0.34, 0.39, I (9:1)	122
83		67	678	0.30, 0.38, I (9:1)	泡状物
84		79	721	0.26, 0.30, I (9:1)	104

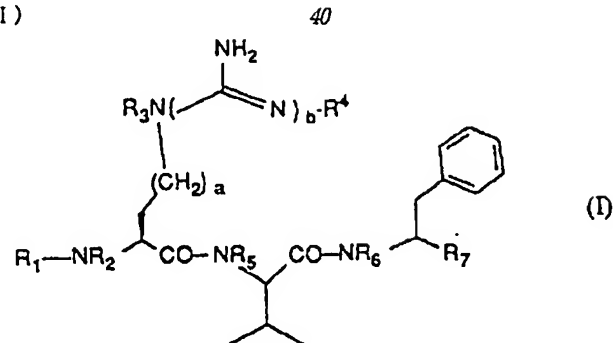
[表25]

表8: 統 実施例 番号	R <sup>1</sup>	収 率 (理論値の%)	MS(FAB) m/z (M+H) <sup>+</sup>	R <sub>2</sub> /溶媒剤(比率)	融点 (分解) (°C)	107
B5		72	736	0.44, 0.48, I (9:1)	102	
B6	 2HCl x	53	710	0.26, 0.30, I (9:1)	泡状物	
B7	 2HCl x	41	728	0.49, 0.53, I (9:1)	泡状物	
B8	 2HCl x	46	708	0.40, 0.42, I (9:1)	泡状物	108

【0213】本発明の特徴および態様は以下の通りである。

【0214】1. 一般式 (I)

【0215】  
【化49】



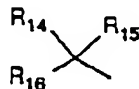


109

【0216】〔式中、aは、数2または3を表し、bは、数0または1を表し、 $R^1$ は、水素を表すか、或はアミノ保護基を表すか、或は式 $R^8-NR^9-CO-$ 、 $R^{10}-(CH_2)_4-CO-$ 、 $R^{11}-(CH_2)_4-O-CO$ で表される基を表すか、或は式 $-SO_2-R^{12}$ で表される基を表し、ここで、 $R^8$ は、3から6個の炭素原子を有するシクロアルキルを表すか、或は任意にヒドロキシル、4個以下の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝アルコキシ、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、または3から6個の炭素原子を有するシクロアルキルでか、またはそれ自身がカルボキシル、シアノ、ヒドロキシル、ハロゲン、5個以下の炭素原子を有するパーハロゲノアルキルでか、または各場合共6個以下の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝アシル、アルコキシまたはアルコキシカルボニルで同一もしくは異なる様式により2回以下置換されていてもよい6から10個の炭素原子を有するアリールで、置換されていてもよい18個以下の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝アルキルを表すか、或はアルキルは任意に式 $-CO_2R^{13}$ で表される基で置換されていてもよく、ここで、 $R^{13}$ は、水素を表すか、或は任意にフェニルで置換されていてもよい各場合共8個以下の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝アルキルまたはアルケニルを表し、或は $R^8$ は、任意にカルボキシル、アミノ、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、5個以下の炭素原子を有するパーハロゲノアルキルでか、またはそれ自身が6個以下の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝アルコキシで置換されている各場合共6個以下の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝アシル、アルコキシ、ビニルアルコキシカルボニルまたはアルコキシカルボニルで同一もしくは異なる様式により3回以下置換されていてもよい6から10個の炭素原子を有するアリールを表すか、或は式

【0217】

【化50】



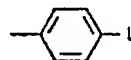
【0218】で表されるアミノ酸基を表し、ここで、 $R^{14}$ および $R^{15}$ は、同一もしくは異なり、水素またはメチルを表すか、或は $R^{14}$ および $R^{15}$ は、一緒になって、5員もしくは6員の飽和炭素環状環を形成しているか、或は $R^{14}$ は、水素またはメチルを表し、そして $R^{15}$ は、3から8個の炭素原子を有するシクロアルキル、または6から10個の炭素原子を有するアリール、または水素を表すか、或は8個以下の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝アルキルを表し、ここで、このアルキルは、任意にメチルチオ、ヒドロキシル、メルカプトまたはグアニジルでか、或は式 $-NR^{17}R^{18}$ または $R^{19}-O-C-$ で表される基で置換されていてもよく、ここで、 $R^{17}$ および $R^{18}$

110

$R^{18}$ は、互いに独立して、水素、8個以下の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝アルキル、またはフェニルを表し、そして $R^{19}$ は、ヒドロキシル、ベンジルオキシ、6個以下の炭素原子を有するアルコキシ、または上に挙げた基 $-NR^{17}R^{18}$ を表し、 $R^{16}$ は、任意にヒドロキシルでか、または6個以下の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝アルコキシで置換されていてもよい8個以下の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝アルキルを表すか、或はカルボキシル、アリルオキシカルボニル、8個以下の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝アルコキシカルボニル、またはベンジルオキシカルボニルを表し、或は、このアルキルは、任意に、3から8個の炭素原子を有するシクロアルキルでか、或はそれ自身がヒドロキシル、ハロゲン、ニトロ、8個以下の炭素原子を有するアルコキシでか、または基 $-NR^{17}R^{18}$ で置換されていてもよい6から10個の炭素原子を有するアリールで、置換されていてもよく、ここで、 $R^{17}$ および $R^{18}$ は、上述した意味を有し、或は、このアルキルは、任意に、相当する $-NH-$ 官能が任意に6個以下の炭素原子を有するアルキルでか或はアミノ保護基で保護されていてもよい5員から6員の窒素含有複素環またはインドリルで置換されていてもよく、或は、 $R^8$ は、式

【0219】

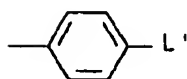
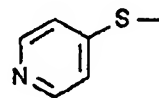
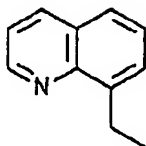
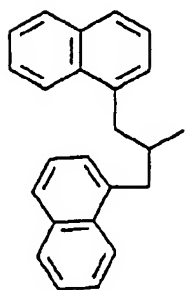
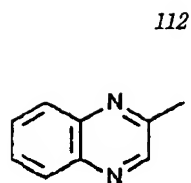
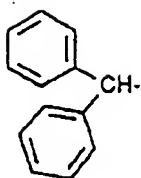
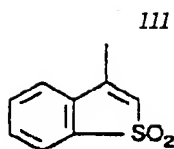
【化51】



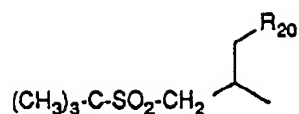
【0220】で表される基を表し、ここで、Lは、フェニルまたはピリジルを表し、 $R^9$ は、水素、6個以下の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝アルキル、またはアミノ保護基を表し、 $R^{10}$ は、8個以下の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝アルキルを表すか、或は各場合共6から10個の炭素原子を有するアリールオキシまたはアリールを表すか、或はインドリル、キノリル、キノキサリニル、イソキノリルを表すか、或は環がカルボキシル、シアノ、ヒドロキシル、ハロゲン、アミノ、ニトロ、メチルアミノ、5個以下の炭素原子を有するパーハロゲノアルキルでか、または各場合共6個以下の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝アルキル、アシル、アルコキシまたはアルコキシカルボニルで同一もしくは異なる様式により3回以下置換されていてもよいS、NまたはOを含む群からのヘテロ原子を3個以下有する5員から7員の飽和もしくは不飽和複素環を表すか、或は、アリールはまた任意に、それ自身がフェニルで置換されていてもよいS、NまたはOを含む群からのヘテロ原子を3個以下有する5員から7員の飽和もしくは不飽和複素環で置換されていてもよく、或は、 $R^{10}$ は、式

【0221】

【化52】



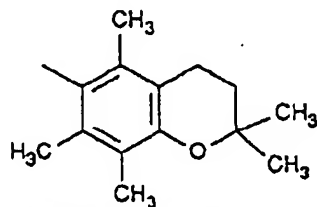
または



【0222】で表される基を表し、ここで、 $L'$  は、上述した $L$ の意味を有しており、そして後者と同じか或は異なっており、 $R^{20}$  は、フェニルまたはナフチルを表し、 $c$  は、数0、1、2または3を表し、 $d$  は、数0、1、2または3を表し、 $R^{11}$  は、上述した $R^{10}$ の意味を有しており、そして後者と同じか或は異なっており、 $R^{12}$  は、任意にメチルまたはメトキシで同一もしくは異なる様式により4回以下置換されていてもよいメチル、フェニルまたはナフチルを表すか、或は式

【0223】

【化53】



【0224】で表される基を表し、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ および $R^6$ は、同一もしくは異なり、水素、4個以下の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝アルキルを表すか、或はアミノ保護基を表し、 $R^4$  は、水素、ニトロ、アミノ保護基、または式 $-SO_2-R^{21}$ で表される基を表し、ここで、 $R^{21}$  は、上述した $R^{12}$ の意味を有しており、そして後者と同じか或は異なっており、 $R^7$  は、ホルミルまたはカルボキシルを表すか、或は8個以下の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝アルコキシカルボニルを表すか、或は式 $-CH_2-OR^{22}$ または $-CH(OR^{23})_2$ で表される基を表し、ここで、 $R^{22}$  および $R^{23}$  は、同一もしくは

は異なり、水素、6個以下の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝アルキル、またはヒドロキシル保護基を表すが、但し、 $a$  が数2を表す場合、 $b$  は数1を表しそして $R^8$  は水素を表し、 $R^1$  が、式 $R^8-NH-CO-$ で表される基を表さなくてもよいことを条件とする]で表されるバリン含有置換疑似ペプチド類およびそれらの塩類。

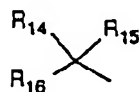
【0225】2.  $a$  が、数2または3を表し、 $b$  が、数0または1を表し、 $R^1$  が、水素、 $t$ -ブトキシカルボニル(Boc)、ベンジルオキシカルボニル(Z)または9-フルオレニルメトキシカルボニル(Fmoc)を表すか、或は式 $R^8-NR^9-CO-$ 、 $R^{10}-(CH_2)_c-CO-$ 、 $R^{11}-(CH_2)_d-O-CO$ で表される基を表すか、或は式 $-SO_2-R^{12}$ で表される基を表し、ここで、 $R^9$  が、シクロペンチルまたはシクロヘキシルを表すか、或は任意にヒドロキシル、メトキシ、フッ素、塩素、臭素、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シクロペンチルまたはシクロヘキシルでか、またはそれ自身がカルボキシル、シアノ、ヒドロキシル、フッ素、塩素、臭素、4個以下の炭素原子を有するパーハロゲノアルキルでか、または各場合共4個の以下の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝アシル、アルコキシまたはアルコキシカルボニルで、同一もしくは異なる様式により2回以下置換されていてもよいフェニルで、置換されていてもよい16個以下の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝アルキルを表すか、或はアルキルは任意に式 $-CO_2R^{13}$ で表される基で置換されていてもよく、ここで、 $R^{13}$  が、水素を表すか、或は任意にフェニルで置換されていてもよい各場合共6個以下の炭素原子を有する

113

直鎖もしくは分枝アルキルまたはアルケニルを表し、或は $R^8$ が、任意にカルボキシル、アミノ、フッ素、塩素、臭素、ヒドロキシル、シアノ、4個以下の炭素原子を有するパーハロゲノアルキルでか、またはそれ自身が6個以下の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝アルコキシで置換されている各場合共5個の以下の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝アシル、アルコキシ、ビニルアルコキシカルボニルまたはアルコキシカルボニルで同一もしくは異なる様式により3回以下置換されていてもよいフェニルまたはナフチルを表すか、或は式

【0226】

【化54】



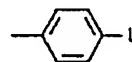
【0227】で表されるアミノ酸基を表し、ここで、 $R^{14}$ および $R^{15}$ が、同一もしくは異なり、水素またはメチルを表すか、或は $R^{14}$ および $R^{15}$ が、一緒になって、シクロペンチルまたはシクロヘキシル環を形成しているか、或は $R^{14}$ が、水素またはメチルを表し、そして $R^{15}$ が、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、フェニルまたは水素を表すか、或は6個以下の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝アルキルを表し、ここで、このアルキルは、任意にメチルチオ、ヒドロキシル、メルカプトまたはグアニジルでか、或は式 $-NR^{17}R^{18}$ または $R^{19}-OC-$ で表される基で置換されていてもよく、ここで、 $R^{17}$ および $R^{18}$ が、互いに独立して、水素、6個以下の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝アルキル、またはフェニルを表し、そして $R^{19}$ が、ヒドロキシル、ベンジルオキシ、6個以下の炭素原子を有するアルコキシ、または上に挙げた基 $-NR^{17}R^{18}$ を表し、或は、このアルキルは、任意に、シクロプロピル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルでか、或はそれ自身がヒドロキシル、フッ素、塩素、臭素、ニトロ、8個以下の炭素原子を有するアルコキシでか、または基 $-NR^{17}R^{18}$ で置換されていてもよいフェニルで、置換されてい

114

てもよく、ここで、 $R^{17}$ および $R^{18}$ が、上述した意味を有し、或は、このアルキルは、任意に、相当する $-NH-$ 官能が任意に6個以下の炭素原子を有するアルキルでか或はアミノ保護基で保護されていてもよいイミダゾリルまたはインドリルで置換されていてもよく、 $R^{16}$ が、任意にヒドロキシルでか、または4個以下の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝アルコキシで置換されていてもよい6個以下の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝アルキルを表すか、或はカルボキシル、アリルオキシカルボニル、6個以下の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝アルコキシカルボニル、またはベンジルオキシカルボニルを表し、或は $R^8$ が、式

【0228】

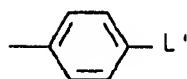
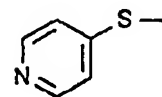
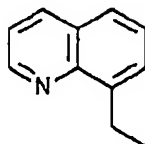
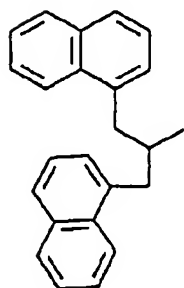
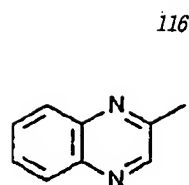
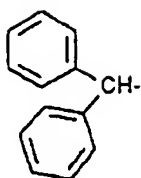
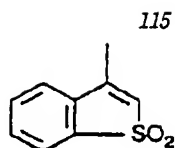
【化55】



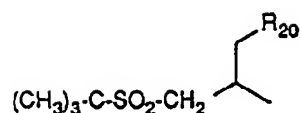
【0229】で表される基を表し、ここで、 $L$ が、フェニルまたはピリジルを表し、 $R^9$ が、水素、4個以下の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝アルキル、 $t$ -ブトキシカルボニル(Boc)またはベンジルオキシカルボニル(Z)を表し、 $R^{10}$ が、6個以下の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝アルキル、フェノキシ、フェニル、ナフチル、インドリル、キノリル、キノキサリニル、イソキノリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジル、トリアゾリルまたはイミダゾリルを表し、ここで、これらの環は、任意にニトロ、カルボキシル、シアノ、ヒドロキシル、フッ素、塩素、臭素、4個以下の炭素原子を有するパーハロゲノアルキルでか、または各場合共4個以下の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝アルキル、アシル、アルコキシまたはアルコキシカルボニルで、同一もしくは異なる様式により3回以下置換されていてもよく、或は、フェニルが、任意にピリジルまたはトリアゾリルで置換されていてもよく、ここで、この後者が今度はフェニルで置換されていてもよく、或は、 $R^{10}$ が、式

【0230】

【化56】



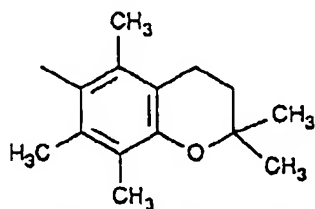
または



【0231】で表される基を表し、ここで、 $L'$  が、上述した $L$ の意味を有しており、そして後者と同じか或は異なっており、 $R^{20}$  が、フェニルまたはナフチルを表し、 $c$  が、数0、1、2または3を表し、 $d$  が、数0、1または2を表し、 $R^{11}$  が、上述した $R^{10}$ の意味を有しており、そして後者と同じか或は異なっており、 $R^{12}$  が、任意にメチルまたはメトキシで同一もしくは異なる様式により4回以下置換されていてもよいメチルまたはフェニルを表すか、或は式

【0232】

【化57】



【0233】で表される基を表し、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ および $R^6$  が、同一もしくは異なり、 $Boc$ 、水素、メチル、エチル、ベンジルオキシカルボニルまたは $t$ -ブチルを表し、 $R^4$  が、水素、ニトロ、ベンジルオキシカルボニルまたは $t$ -ブトキシカルボニルを表すか、或は式 $-SO_2R^{21}$ で表される基を表し、ここで、 $R^{21}$  が、上述した $R^{12}$ の意味を有しており、そして後者と同じか或は異なっており、 $R^7$  が、ホルミルまたはカルボキシルを表すか、或は6個以下の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝アルコキシカルボニルを表すか、或は式 $-CH_2-OR^{22}$ または $-CH(OR^{23})_2$ で表される基を表

し、ここで、 $R^{22}$ および $R^{23}$ が、同一もしくは異なり、水素、4個以下の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝アルキル、アセチルまたはベンジルを表すが、但し、 $a$  が数2を表す場合、 $b$  が数1を表しそして $R^5$ が水素を表し、 $R^1$  が、式 $R^8-NH-CO-$ で表される基を表さなくてもよいことを条件とする、第1項記載の一般式(I)で表される化合物およびそれらの塩類。

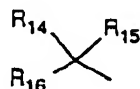
【0234】3.  $a$  が、数2または3を表し、 $b$  が、数0または1を表し、 $R^1$  が、水素、 $t$ -ブトキシカルボニル( $Boc$ )またはベンジルオキシカルボニル( $Z$ )を表すか、或は式 $R^8-NR^9-CO-$ 、 $R^{10}-(CH_2)_c-CO-$ 、 $R^{11}-(CH_2)_d-O-CO-$ で表される基を表すか、或は式 $-SO_2-R^{12}$ で表される基を表し、ここで、 $R^8$  が、シクロペンチルまたはシクロヘキシルを表すか、或は任意にヒドロキシル、メトキシ、フッ素、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シクロヘキシルまたはフェニルで置換されていてもよい14個以下の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝アルキルを表し、ここで、これは任意に式 $-CO_2R^{13}$ で表される基で置換されていてもよく、ここで、 $R^{13}$  が、水素を表すか、或は各場合共4個以下の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝アルキルまたはアルケニル、またはベンジルを表し、或は、 $R^8$  が、任意にカルボキシル、フッ素、ヒドロキシル、シアノ、トリフルオロメチルまたはアミノでか、またはそれ自身が4個以下の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝アルコキシで置換されている各場合共4個の以下の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝アル、アルコキシ、ビニルアルコキシカルボニルまたは

117

アルコキシカルボニルで、同一もしくは異なる様式により2回以下置換されていてもよいフェニルを表すか、或は式

【0235】

【化58】



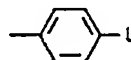
【0236】で表されるアミノ酸基を表し、ここで、 $R^{14}$ および $R^{15}$ が、同一もしくは異なり、水素またはメチルを表すか、或は $R^{14}$ および $R^{15}$ が、一緒になって、シクロペンチルまたはシクロヘキシル環を形成しているか、或は $R^{14}$ が、水素またはメチルを表し、そして $R^{15}$ が、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、フェニルまたは水素を表すか、或は6個以下の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝アルキルを表し、ここで、このアルキルは、任意にメチルチオ、ヒドロキシル、メルカプトまたはグアニジルでか、或は式 $-NR^{17}$ 、 $R^{18}$ または $R^{18}-O-C-$ で表される基で置換されていてもよく、ここで、 $R^{17}$ および $R^{18}$ が、互いに独立して、水素、6個以下の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝アルキル、またはフェニルを表し、そして $R^{19}$ が、ヒドロキシル、ベンジルオキシ、4個以下の炭素原子を有するアルコキシ、または上に挙げた基 $-NR^{17}$ 、 $R^{18}$ を表し、或は、このアルキルは、任意に、シクロプロピル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルでか、或はそれ自身がヒドロキシル、フッ素、塩素、臭素、ニトロ、6個以下の炭素原子を有するアルコキシでか、または基 $-NR^{17}$ 、 $R^{18}$ で置換されていてもよいフェニルで、置換されていてもよく、ここで、 $R^{17}$ および $R^{18}$ が、上述した意味を有し、或は、このアルキルは、任意に、相当する $-NH-$ 官能が任意に4個以下の炭素原子を有するアルキル、 $t$ -ブトキシカルボニルまたはベンジルオキシカルボニ

118

ルで保護されていてもよいイミダゾリルまたはインドリルで置換されていてもよく、 $R^{16}$ が、任意にヒドロキシルでか、または3個以下の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝アルコキシで置換されていてもよい4個以下の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝アルキルを表すか、或はカルボキシル、アリルオキシカルボニル、4個以下の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝アルコキシカルボニル、またはベンジルオキシカルボニルを表し、或は $R^8$ が、式

【0237】

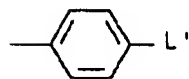
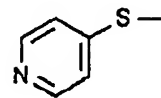
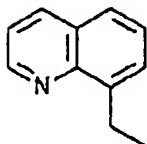
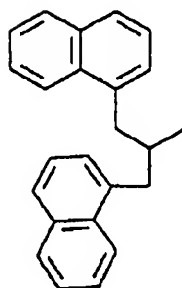
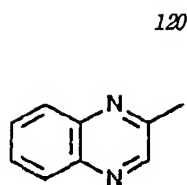
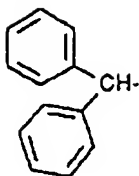
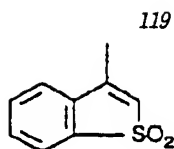
【化59】



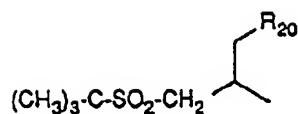
【0238】で表される基を表し、ここで、 $L$ が、フェニルまたはピリジルを表し、 $R^9$ が、水素、メチル、エチル、または $t$ -ブチルを表し、 $R^{10}$ が、6個以下の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝アルキル、フェノキシ、フェニル、ナフチル、インドリル、キノリル、キノキサリニル、イソキノリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジル、トリアゾリルまたはイミダゾリルを表し、ここで、これらの環は、任意にニトロ、カルボキシル、シアノ、ヒドロキシル、フッ素、塩素、臭素、4個以下の炭素原子を有するパーハロゲノアルキルでか、または各場合共4個以下の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝アルキル、アシル、アルコキシまたはアルコキシカルボニルで、同一もしくは異なる様式により3回以下置換されていてもよく、或は、フェニルが、任意にピリジルまたはトリアゾリルで置換されていてもよく、ここで、これらは今度はフェニルで置換されていてもよく、或は、 $R^{10}$ が、式

【0239】

【化60】



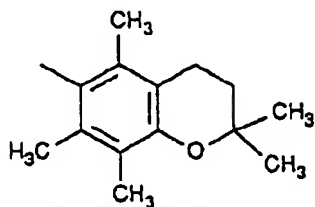
または



【0240】で表される基を表し、ここで、 $L'$  が、上述した $L$ の意味を有しており、そして後者と同じか或は異なっており、 $R^{20}$  が、フェニルまたはナフチルを表し、 $c$  が、数0、1、2または3を表し、 $d$  が、数0、1または2を表し、 $R^{11}$  が、上述した $R^{10}$ の意味を有しており、そして後者と同じか或は異なっており、 $R^{12}$  が、任意にメチルまたはメトキシで同一もしくは異なる様式により4回以下置換されていてもよいメチルまたはフェニルを表すか、或は式

【0241】

【化61】



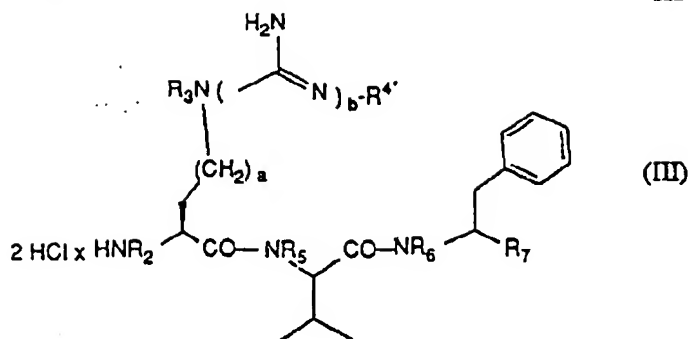
【0242】で表される基を表し、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ および $R^6$  が、同一もしくは異なり、 $Boc$ 、水素、メチル、エチル、ベンジルオキシカルボニルまたは $t$ -ブチ

ルを表し、 $R^4$  が、水素、ニトロ、ベンジルオキシカルボニルまたは $t$ -ブトキシカルボニルを表すか、或は式 $-SO_2R^{21}$ で表される基を表し、ここで、 $R^{21}$  が、上述した $R^{12}$ の意味を有しており、そして後者と同じか或は異なっており、 $R^7$  が、ホルミルまたはカルボキシルを表すか、或は4個以下の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝アルコキシカルボニルを表すか、或は式 $-CH_2-OR^{22}$ または $-CH(OR^{23})_2$ で表される基を表し、ここで、 $R^{22}$ および $R^{23}$  が、同一もしくは異なり、水素、3個以下の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝アルキル、またはベンジルを表すが、但し、 $a$  が数2を表す場合、 $b$  が数1を表しそして $R^6$  が水素を表し、 $R^1$  が、式 $R^8-NH-CO-$ で表される基を表さなくてもよいことを条件とする、第1項記載の一般式(I)で表される化合物およびそれらの塩類。

【0243】4. 第1項から3項記載の一般式(I)で表される化合物の製造方法において、一般式(III)

【0244】

【化62】



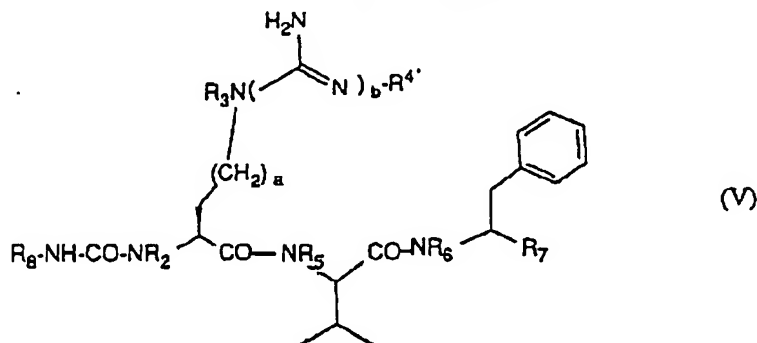
【0245】〔式中、 $a$ 、 $b$ 、 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ および $R^7$ は、第1から3項で挙げた意味を有し、そして $R^{4'}$ は、第1から3項で挙げた $R^4$ の意味を有するが、水素を表さない〕で表される化合物を、〔A〕 $R^1$ が式 $R^3-NR^5-CO-$ で表される基を表す場合、最初に、一般式 (IV)

$$* R^8 - N = C = O \quad (IV)$$

〔式中、R<sup>1</sup>は、第1から3項で挙げた意味を有する〕  
で表される化合物と、不活性溶媒中、塩基の存在下で反  
応させることにより、一般式 (V)

【0 2 4 6】

【化 6 3】



【0247】〔式中、a、b、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は、第1から3項で挙げた意味を有する〕で表される化合物に変化させるか、或は〔B〕R<sup>1</sup>※

$$\text{V}-\text{CO}-\text{W} \quad (\text{VI}) \quad \text{または} \quad \text{X}-\text{SO}_2-\text{R}^{12} \quad (\text{VII})$$

【式中、 $R^{12}$ は、第1から3項で挙げた意味を有し、 $V$ は、上に挙げた基 $R^{10}-(CH_2)_n$ 、または $R^{11}-(CH_2)_n-O-$ の意味の範囲を包含しており、そして $W$ および $X$ は、同一もしくは異なり、ヒドロキシルを表すか、或は典型的なカルボン酸活性化基、例えば塩素などを表す】で表される化合物と、不活性有機溶媒中、塩基および助剤の存在下で反応させ、そして、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^6$ 、 $R^6$ および $R^9 \neq H$ の場合、この後任意に、通常方法に従うアルキル化を行い、そして、 $R^7=CH_2-OH$ の場合、一般式(V) ( $R^7=COOCH_3$ )で表される化合物を、通常方法に従って、好適にはナトリウムボロハイドライドと反応させ、そして $R^7=CHO$ の場合、一般

※ $\neq R^8-NH-CO-$ の場合、ペプチド化学に通常の方法に従い、一般式(ⅠⅠⅠ)で表される化合物を、一般式(ⅤⅠ)または(ⅤⅠⅠ)

$$-\text{SO}_2-\text{R}^{12} \quad (\text{VII})$$

式(V)で表される化合物に、ヒドロキシメチル化合物( $R^7=CH_2-OH$ )から出発した酸化を受けさせ、基 $R^{1'}$ に応じて、例えばフッ化水素酸またはトリフルオロ酢酸と反応させて $R^4=H$ にし、そしてアミノ保護基( $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{4'}$ 、 $R^5$ および $R^6$ )の場合、ペプチド化学に通常の方法に従ってこれを除去し、そして酸類の場合、これらのエステル加水分解を行う、ことを特徴とする方法。

【0248】5. 第1から3項の化合物を1種以上含んでいる薬剤。

【0249】6. 薬剤を製造するための第1から3項記載化合物の使用。

## フロントページの続き

(72)発明者 ユルゲン・レーフシュレガー  
ドイツ42111ブツベルタール・クラニヒベ  
ーク14  
(72)発明者 ユッタ・ハンゼン  
ドイツ42115ブツベルタール・パールケシ  
ュトラーセ98

(72)発明者 ライナー・ノイマン  
ドイツ50937ケルン・オレフシュトラーセ  
11  
(72)発明者 ゲルト・シュトライスレ  
ドイツ42115ブツベルタール・ゲレルトベ  
ーク22  
(72)発明者 アルノルト・ベセンス  
ドイツ42781ハーン・シュトレゼマンシュ  
トラーセ51